

©Borgis

*Michał Ambroziak, Andrzej Budaj

Choroba wieńcowa w młodym wieku. Strategie wczesnej prewencji pierwotnej

Coronary artery disease in young age. Early primary prevention strategies

Klinika Kardiologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Szpital Grochowski, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Andrzej Budaj

Słowa kluczowe

wczesna profilaktyka pierwotna, przedwczesna choroba wieńcowa, zawał serca w młodym wieku

Keywords

early primary prevention, premature coronary artery disease, myocardial infarction in a young age

Streszczenie

Wzrastający w ostatnich dekadach odsetek młodych osób wśród chorych z chorobą wieńcową czyni to zjawisko jednym z najważniejszych problemów zdrowotnych we współczesnym świecie. Wśród czynników ryzyka rozwoju aterosklerozy w młodym wieku szczególne miejsce stanowi obciążający wywiad rodzinny, definiowany jako zawał lub udar mózgu w najbliższej rodzinie u kobiety przed 65. r.ż. lub u mężczyzny przed 55. r.ż. Obok tego oraz innych znanych czynników ryzyka miażdżycy tętnic, takich jak palenie tytoniu, nadwaga, mała aktywność fizyczna czy hiperlipidemia, coraz większe znaczenie przywiązuje się do uwarunkowań genetycznych, takich jak np. polimorfizm w obszarze 9p21.

Jednocześnie coraz więcej badań wskazuje na obecność wykładników wczesnego rozwoju miażdżycy, takich jak złogi tłuszczów lub makrofagów obciążonych lipidami w ścianach tętnic u dzieci i młodzieży. W świetle tych danych szczególnego znaczenia nabiera wdrażanie wczesnej profilaktyki pierwotnej chorób układu krążenia. Według aktualnych zaleceń dotyczących profilaktyki chorób układu krążenia z 2012 roku zdrowe osoby powinny poświęcać 2,5-5 godz. tygodniowo na aktywność fizyczną lub aerobowy trening wysiłkowy o co najmniej umiarkowanej intensywności lub 1-2,5 godz. tygodniowo na wysiłek o dużej intensywności. Liczne badania wskazują na trudności w realizacji tego zadania wśród młodych ludzi. Skuteczność profilaktyki uzależniona jest zarówno od indywidualnych uwarunkowań genetycznych, jak i od zastosowania odpowiednich metod jej wdrażania, uwzględniając zaangażowanie całych rodzin czy wykorzystanie najnowszych technologii.

Summary

Increasing percentage of young people among patients with coronary artery disease in last decades makes this issue one of the most important subjects in public health in contemporary world. Family history, defined as myocardial infarction or stroke in a close family in women aged below 65 years and men below 55 years, presents as one of the main risk factors in the development of atherosclerosis in young age. Apart from behavioral risk factors, like smoking or inappropriate physical activity as well as obesity or hyperlipidemia, growing significance is associated with genetic background e.g. polymorphism in 9p21 locus.

Moreover, there are multiple studies showing the presence of symptoms of premature atherosclerosis, like lipid concentrations or macrophages infiltration in arterial walls in children and teenagers. It makes the implementation of primary cardiovascular prophylaxis particularly useful in early childhood. Current European guidelines on cardiovascular prevention in clinical practice (2012) indicate that healthy adults should spend 2.5-5 h weekly on physical activity or aerobic exercise training of at least moderate intensity or 1-2.5 h weekly on vigorous intense exercise. However, there are plenty of difficulties in achieving these goals by young people. The efficacy of cardiovascular prophylaxis depends on individual genetic background as well as methods used for their implementation, including the involvement of whole families as well as using modern technologies.

Adres/address:

*Michał Ambroziak
Klinika Kardiologii CMKP,
Szpital Grochowski
ul. Grenadierów 51/59, 04-073 Warszawa
tel. +48 (22) 810-17-38
ambroz@amwaw.edu.pl

WSTĘP

Choroba wieńcowa (ang. *coronary artery disease* – CAD), jako podstawowa manifestacja kliniczna aterosklerozy, stanowi nieustająco jeden z kluczowych

problemów zdrowotnych na świecie. Zagadnieniem, które zajmuje w tym obszarze szczególne miejsce, jest jej rozwój u młodych osób, z częstością wzrastającą w ostatnich latach. Szacuje się, że odsetek zawałów

serca u osób przed 45. rokiem życia w Stanach Zjednoczonych zwiększył się z poziomu 2-6% w latach 80. do 10% w latach 90. XX wieku. Rejestr GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), prowadzony w latach 1999-2007, podaje, że chorzy z zawałem serca przed 55. rokiem życia stanowili 23% pacjentów z takim rozpoznaniem (1).

Istotne miejsce wśród czynników ryzyka zawału w młodym wieku stanowi obciążający wywiad rodzinny, definiowany jako zawał lub udar mózgu w najbliższej rodzinie u kobiety przed 65. r.ż. lub u mężczyzny przed 55. r.ż. Wskazuje to na istotny wpływ czynników dziedzicznych, zarówno genetycznych, jak i środowiskowych. W ostatnich latach udowodniono udział kilkudziesięciu wariantów genetycznych w patogenezie choroby wieńcowej. Kluczową jednak rolę w patogenezie aterosklerozy, także w młodym wieku, odgrywają czynniki środowiskowe, takie jak palenie tytoniu, sposób odżywiania się czy poziom aktywności fizycznej. W skojarzeniu z indywidualnymi uwarunkowaniami genetycznymi istotnie zwiększają ryzyko wczesnego rozwoju choroby już w młodym wieku. Dlatego tak ważne jest skuteczne wprowadzanie wczesnej profilaktyki pierwotnej, której udział w zmniejszeniu ryzyka chorób układu krążenia jest udowodniony.

ZAWAŁ SERCA W MŁODYM WIEKU – KAZUISTYKA CZY CODZIENNOŚĆ?

Dane statystyczne dotyczące częstości występowania zawału serca w młodym wieku różnią się między sobą w zależności od przyjętej granicy wieku. Szacuje się, że od 0,4 do 19% pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) stanowią młodsi chorzy, tzn. osoby między 30. a 55. rokiem życia. Poniżej tego przedziału, czyli przed 30. r.ż. zawał serca zdarza się rzeczywiście niezmiernie rzadko. W grupie nadal bardzo młodych chorych, czyli przed 35. r.ż., częstość zawału serca oceniono w jednym z badań, obejmującym 2400 chorych, na poziomie 2% (2). Z kolei rejestr GRACE, jak już wspomniano, szacuje częstość zawału serca u osób przed 55. r.ż. na 23%. W naszym ośrodku (Klinika Kardiologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie) odsetek chorych z OZW (STEMI i NSTEMI) w wieku ≤ 40 . r.ż. wynosił 1%, w wieku ≤ 45 . r.ż. – 3,7%, a wśród pacjentów w wieku ≤ 50 . r.ż. – 9,6%. Dane te są spójne z obserwacjami pochodzącymi z polskiego rejestru PL-ACS, w którym częstość ostrych zespołów wieńcowych u osób przed 40. rokiem życia wynosi 1%, zaś w grupie wiekowej 40-49 lat – niewiele powyżej 8% (3).

Wczesny rozwój choroby wieńcowej nie wydaje się już tak zaskakujący w świetle badań z ostatnich lat. Wiele wskazuje na to, że miażdżycę jest chorobą zaprogramowaną już w życiu płodowym (4). Wykazano między innymi, że niska masa urodzeniowa zwiększa ryzyko rozwoju choroby wieńcowej oraz zespołu metabolicznego. Niewydolność łożyskowa i wynikający z niej przewlekły stres oksydacyjny, uszkodzenie śródbłonna i upośledzenie reaktywności naczyń prowadzą

do przedwczesnego rozwoju miażdżycy. Szczególne znaczenie w tym procesie ma dokonujące się wówczas uszkodzenie mitochondrialnego DNA, które leży także u podstaw szkodliwego wpływu palenia tytoniu i niskiej aktywności fizycznej.

Wobec powyższego można zadać pytanie, czy jest możliwe pojawienie się miażdżycy tętnic już u dzieci. Odpowiedź na nie przyniosły pod koniec XX wieku wyniki Bogalusa Heart Study (5). Badania autopsyjne u 204 osób w wieku 2-39 lat (średnio 19,6 roku) wykazały obecność w aorcie i tętnicach wieńcowych złogów tłuszczu u 50% badanych w wieku 2-15 lat oraz u 85% w wieku 21-39 lat. Z kolei patologiczne złogi włókniaka stwierdzono u 20% badanych w wieku 2-15 lat oraz u 70% w wieku 26-39 lat. Niewiele później, na początku XXI wieku, ukazały się wyniki prac dużego projektu Pathological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY), które wskazywały na fakt istnienia znamion miażdżycy u nastolatków (6). Badania autopsyjne przeprowadzone w ramach tych prac u 2876 osób w wieku 15-34 lata wykazały obecność makrofagów zawierających lipidy w błonie wewnętrznej tętnic wieńcowych u 10% i aorty aż u 30% w grupie wiekowej 15-19 lat.

Skojarzenie występowania czynników ryzyka aterosklerozy w dzieciństwie z rozwojem tej choroby w wieku dorosłym pokazały także liczne badania prospektywne: Bogalusa Heart Study, Muscatine Offspring Study i Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Na ich podstawie stwierdzono, że poziom całkowitego cholesterolu, cholesterolu LDL oraz stężenia insuliny i wartości BMI w dzieciństwie korelują z grubością błony środkowej tętnicy szyjnej (ang. *carotid intima media thickness* – CIMT) u dorosłych. W podsumowującym te prace International Childhood Cardiovascular Cohort (i3C) Consortium wykazano, że ocena czynników ryzyka w dzieciństwie pozwala przewidzieć CIMT na poziomie OR 1,37, 95% CI (1,16-1,61) w wieku 9 lat, OR 1,56, 95% CI (1,36-1,78) w wieku 15 lat i OR 1,57, 95% CI (1,31-1,87) w wieku 18 lat (7).

OBCIĄŻAJĄCY WYWIAD RODZINNY

Stwierdzenie chorób układu krążenia u kogoś z członków najbliższej rodziny jest uznanym czynnikiem rozwoju choroby wieńcowej, w szczególności w młodym wieku. Kluczowe znaczenie dla ryzyka rozwoju choroby wieńcowej (CAD) ma wiek wystąpienia jej u krewnych. W rodzinach z wywiadem CAD < 46 . r.ż. dziedziczenie choroby szacuje się na blisko 100%, w rodzinach z wywiadem CAD > 46 . r.ż. – na 15-30%. Framingham Study wykazało, że stwierdzenie CAD lub udaru w rodzinie oznacza 2,2 raza wyższe ryzyko CAD u kobiety oraz 2,4 raza wyższe ryzyko CAD u mężczyzny (8).

W ocenie roli obciążającego wywiadu rodzinnego na ryzyko chorób sercowo-naczyniowych szczególnie ważne jest przeanalizowanie czynników decydujących o takim właśnie oddziaływaniu. Coraz częściej podkreśla się rolę dziedziczenia nie tylko określonych

cech biologicznych, ale także zachowań, pod postacią nawyków żywieniowych czy form i wymiaru czasowego aktywności fizycznej. Nie bez znaczenia pozostają także rodzinne czynniki środowiskowe. Interesujące wyniki przyniosły badania prowadzone w Finlandii i w Australii, w których wykazano, że palenie tytoniu przez rodziców wpływa bardzo wyraźnie na zwiększenie ryzyka aterosklerozy, ocenianego na podstawie reaktywności tętnicy ramiennej (ang. *brachial flow-mediated dilatation* – FMD) (9).

Z kolei dane pochodzące ze szwedzkiego rejestru Swedish Multigenerational Register prowadzonego w latach 1973-2008 podkreślają znaczenie czynników dziedzicznych w narażeniu na wystąpienie chorób układu krążenia (10). Analizując dane pochodzące od 80 214 adoptowanych osób (urodzonych po 1932 roku) oraz ich rodziców adopcyjnych i biologicznych, stwierdzono, że osoby adoptowane, których co najmniej jeden rodzic biologiczny chorował na chorobę wieńcową, były 1,4 do 1,6 raza bardziej narażone na rozwój tej choroby niż osoby z negatywnym wywiadem rodzinnym. Natomiast osoby, których co najmniej jeden rodzic adopcyjny chorował na chorobę wieńcową, nie miały zwiększonego ryzyka CAD.

ROLA CZYNNIKÓW GENETYCZNYCH

Udział czynników genetycznych w patogenezie CAD w młodym wieku jest niezaprzeczalny. W ostatnich latach wyłoniono blisko 40 wariantów genetycznych różnych polimorfizmów pojedynczego nukleotydu, związanych z predyspozycją do rozwoju CAD w młodym wieku. Wśród nich na pierwszy plan wybijają się polimorfizmy z obszaru 9p21.3 (ramię krótkie chromosomu 9). Nieprawidłowości genetyczne w tym obszarze wiążą się ze zwiększoną częstością występowania nie tylko choroby wieńcowej, ale także udaru mózgu, tętniaków aorty brzusznej i wewnątrzczaszkowych, nowotworów piersi, glejaka, czerniaka, raka podstawnomórkowego i choroby Alzheimera. Rola tego szczególnego regionu, znajdującego się w obrębie części niekodującej genomu, związana jest zapewne z obecnością w tym obszarze sekwencji ANRIL (ang. *antisense noncoding RNA*), której zaburzenie funkcji prowadzi do zmian w ekspresji genów regulatorowych cyklu komórkowego.

W badaniach koncentrujących się na roli zmian w regionie 9p21 stwierdzono między innymi, że polimorfizm rs1333049 (G/C) zwiększa ryzyko choroby wieńcowej w młodym wieku w przypadku homozygot C/C 1,6-krotnie, a heterozygot C/G – 1,3-krotnie oraz koreluje ze stopniem zaawansowania CAD (obecność choroby trójnaczyńcowej, zwężenia pnia lewej tętnicy wieńcowej) u młodych chorych (11). Na podstawie danych z rejestru GRACE udowodniono, że obecność wariantu GC lub CC polimorfizmu rs1333049 wiąże się z większym ryzykiem ponownego zawału serca i zgonu z powodu przyczyn sercowych u osób po przebytym ACS w 6-miesięcznej obserwacji (12). Z kolei w pracach Ardissino i wsp., dotyczących młodych chorych z zawałem serca, wykazano, że obecność poli-

morfizmu rs1333040 w rejonie 9p21 stanowi czynnik ryzyka przedwczesnego rozwoju CAD na poziomie OR 1,43 (95% CI 1,22-1,66), plasując go pomiędzy BMI a hipercholesterolemią (13).

ZNACZENIE, MOŻLIWOŚCI I OGRANICZENIA WCZESNEJ PREWENCJI PIERWOTNEJ

Ostatnie standardy Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2012 roku, dotyczące profilaktyki chorób układu krążenia, jednoznacznie określają (klasa IA), że zdrowe osoby powinny poświęcać 2,5-5 godz. tygodniowo na aktywność fizyczną lub aerobowy trening wysiłkowy o co najmniej umiarkowanej intensywności lub 1-2,5 godz. tygodniowo na wysiłek o dużej intensywności (14). Ten lub większy poziom codziennej aktywności fizycznej skutecznie zmniejsza ryzyko zachorowania na choroby układu krążenia, co wykazały m.in. badania prowadzone w ramach Harvard Alumni Health Study w latach 1977-1993.

W ciągu ostatnich lat zwraca się jednak także uwagę na problemy i ograniczenia prowadzenia skutecznej profilaktyki pierwotnej. Jednym z nich są uwarunkowania genetyczne. Wiadomo na przykład, że obecność genotypu I (insercja) w zakresie polimorfizmu I/D genu enzymu konwertującego ACE, dotyczącego sekwencji 287 nukleotydów w regionie niekodującym genu, predysponuje do wysiłku długotrwałego, podczas gdy genotypu D (delecja) – do wysiłku krótkotrwałego, ale o większej intensywności (15). Udowodniono także, że efekt biologiczny podejmowanych zmian trybu życia, w tym aktywności fizycznej, zależy od uwarunkowań genetycznych. W badaniu HERITAGE Family Study, prowadzonym w Wielkiej Brytanii, wykazano, że poprawa profilu lipidowego wtórna do aktywności fizycznej korelowała ze stopniem pokrewieństwa (16). Efekt ten może być uzależniony m.in. od polimorfizmu V227A genu PPAR alfa, w przypadku którego wykazano, że u osób posiadających genotyp A nie udaje się uzyskać poprawy profilu lipidowego w odpowiedzi na aktywność fizyczną (17).

Prowadzone w ostatnim czasie programy profilaktyki pierwotnej pokazują trudności, z jakimi wiąże się wprowadzenie ich w życie, szczególnie wśród dzieci i młodzieży. Program AFLY5 (Active for Live Year 5), realizowany w brytyjskich szkołach wśród 2221 dzieci w wieku 8-10 lat, którego istotą było włączenie do wdrażania profilaktyki wśród dzieci zarówno nauczycieli, jak i rodziców poprzez prowadzenie szkoleń, zajęć interaktywnych czy propagowanie materiałów edukacyjnych, przyniósł niezachęcające wyniki (18). Cały program, po analizie I-rzędowych punktów końcowych, pod postacią zwiększenia aktywności fizycznej, ograniczenia liczby godzin spędzanych przez dzieci przed telewizorem lub komputerem, zwiększenia spożycia warzyw i owoców okazał się całkowicie nieefektywny. Z kolei, zachęcające wyniki przyniosło australijskie badanie „Healthy Dads, Healthy Kids”, które wykazało, że jednoczesne podejmowanie przez ojców oraz ich dzieci zmian w trybie życia w ramach profilaktyki chorób ukła-

du krążenia przynosi dobre efekty pod postacią utrwalania prozdrowotnych zachowań wśród dzieci (19).

Wreszcie nie sposób pominąć możliwości, jakie we wdrażaniu pierwotnej profilaktyki wśród młodych ludzi stwarzają nowe technologie. Między innymi obecnie w Australii prowadzone jest badanie oceniające skuteczność uzyskiwania zmiany stylu życia wśród młodych ludzi z wykorzystaniem telefonii komórkowej. Nosi nazwę TXT2BFIT, co moglibyśmy tłumaczyć: „SMS dla zdrowia” lub „SMS, by być sprawnym” i zgodnie z nią zakłada przesyłanie ze stałą regularnością za pośrednictwem SMS-ów, aplikacji, maili i bloga informacji, zachęcających do aktywności fizycznej (20). Ten rodzaj interwencji, podjęty w ramach TXT2BFIT, okazał się skuteczny w zakresie zmian stylu życia oraz zapobiegania przyborowi masy ciała u młodych dorosłych. Wydaje się, że właśnie w wykorzystaniu najnowszych technologii możemy upatrywać szansy na skuteczne rozpowszechnienie w młodym pokoleniu zasad profilaktyki pierwotnej chorób układu krążenia.

PODSUMOWANIE

Raport WHO z 2010 roku następująco porządkuje najczęstsze przyczyny zgonów na świecie:

nadciśnienie tętnicze – 13%, palenie papierosów – 9%, cukrzyca – 6%, mała aktywność fizyczna – 6%, nadwaga/otyłość – 5%. Wszystkie razem stanowią kluczowe czynniki ryzyka rozwoju choroby wieńcowej. Ważne miejsce wśród nich zajmują także czynniki genetyczne, które dzięki badaniom z ostatnich lat są coraz lepiej poznawane. Jednocześnie coraz więcej danych wskazuje na początek rozwoju miażdżycy w bardzo wczesnych latach życia, już u dzieci i młodzieży. Wyraźnie wzrastające narażenie na rozwój choroby wśród młodych ludzi podkreśla bardzo wyraźnie konieczność wdrażania wczesnej profilaktyki pierwotnej. Programy takie, prowadzone w ramach badań klinicznych, wskazują, jak trudnym zadaniem jest zmiana nawyków żywieniowych młodych ludzi, nakłanianie do aktywności fizycznej i prowadzenia zdrowego stylu życia. Niemniej wydaje się, że skuteczną drogą jest wprowadzanie tych działań przy udziale całych rodzin i z zastosowaniem najnowszych technologii. Tak realizowana wczesna profilaktyka pierwotna ma szansę przynieść zmniejszenie zachorowalności na chorobę wieńcową, także wśród młodych ludzi.

PIŚMIENNICTWO

1. Awad HH, McManus DD, Anderson FA Jr et al.: Young patients hospitalized with an acute coronary syndrome. *Coron Artery Dis* 2013; 24(1): 54-60.
2. Wolfe MW, Vacek JL: Myocardial infarction in the young. Angiographic features and risk factor analysis of patients with myocardial infarction at or before the age of 35 years. *Chest* 1988; 94(5): 926-930.
3. Poloński L, Gąsior M, Gierlotka M et al.: Ogólnopolski Rejestr Ostrych Zespołów Wieńcowych (PL-ACS). Charakterystyka kliniczna, leczenie, rokowanie chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi w Polsce. *Kardiol Pol* 2007; 65: 861-872.
4. Leduc L, Levy E, Bouity-Voubou M et al.: Fetal programming of atherosclerosis: possible role of the mitochondria. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 149(2): 127-130.
5. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W et al.: Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998; 338(23): 1650-1656.
6. McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW et al.: Associations of coronary heart disease risk factors with the intermediate lesion of atherosclerosis in youth. The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(8): 1998-2004.
7. Juonala M, Magnussen CG, Venn A et al.: Influence of age on associations between childhood risk factors and carotid intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study, the Childhood Determinants of Adult Health Study, the Bogalusa Heart Study, and the Muscatine Study for the International Childhood Cardiovascular Cohort (i3C) Consortium. *Circulation* 2010; 122(24): 2514-2520.
8. Schildkraut JM, Myers RH, Cupples LA et al.: Coronary risk associated with age and sex of parental heart disease in the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1989; 64(10): 555-559.
9. Juonala M, Magnussen CG, Venn A et al.: Parental smoking in childhood and Brachial Artery Flow-Mediated Dilatation in Young Adults: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study and the Childhood Determinants of Adult Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 1024-1031.
10. Sundquist K, Winkleby M, Li X et al.: Familial (corrected) transmission of coronary heart disease: a cohort study of 80,214 Swedish adoptees linked to their biological and adoptive parents. *Am Heart J* 2011; 162(2): 317-323.
11. Dandona S, Stewart AF, Chen L et al.: Gene dosage of the common variant 9p21 predicts severity of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(6): 479-486.
12. Buyschaert I, Carruthers KF, Dunbar DR et al.: A variant at chromosome 9p21 is associated with recurrent myocardial infarction and cardiac death after acute coronary syndrome: the GRACE Genetics Study. *Eur Heart J* 2010; 31(9): 1132-1141.
13. Ardissino D, Berzuini C, Merlini PA et al.: Influence of 9p21.3 genetic variants on clinical and angiographic outcomes in early-onset myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(4): 426-434.
14. Perk J, De Backer G, Gohlke H et al.: European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2012; 33(13): 1635-1701.
15. Nazarov IB, Woods DR, Montgomery HE et al.: The angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in Russian athletes. *Eur J Hum Genet* 2001; 9(10): 797-801.
16. Rice T, Després JP, Pérusse L et al.: Familial aggregation of blood lipid response to exercise training in the health, risk factors, exercise training, and genetics (HERITAGE) Family Study. *Circulation* 2002; 105(16): 1904-1908.
17. Naito H, Kamijima M, Yamanoshita O et al.: Differential effects of aging, drinking and exercise on serum cholesterol levels dependent on the PPARA-V227A polymorphism. *J Occup Health* 2007; 49(5): 353-362.
18. Kipping RR, Howe LD, Jago R et al.: Effect of intervention aimed at increasing physical activity, reducing sedentary behaviour, and increasing fruit and vegetable consumption in children: active for Life Year 5 (AFLY5) school based cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2014; 348: g3256.
19. Morgan PJ, Collins CE, Plotnikoff RC et al.: The "Healthy Dads, Healthy Kids" community randomized controlled trial: a community-based healthy lifestyle program for fathers and their children. *Prev Med* 2014; 61: 90-99.
20. Partridge SR, McGeechan K, Hebden L et al.: Effectiveness of a mHealth Lifestyle Program With Telephone Support (TXT2BFIT) to Prevent Unhealthy Weight Gain in Young Adults: Randomized Controlled Trial. *JMIR Mhealth Uhealth* 2015; 3(2): e66.