


Α' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ Α.Π.Θ.  
Γ. Ν. Β. ΠΑΠΑΝΔΡΑΚΕΩΝ  
ΑΠΟΚΕΝΤΡΙΚΟ ΚΑΡΔΙΑΚΟ ΚΕΝΤΡΟ  
ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΑΡΧΕΙΑ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΗΣ

**36<sup>η</sup>**  
Ενημερωτική  
Ημερίδα

**Υπερχοληστερολαιμία:  
είναι συχνό πρόβλημα;**

Σταμπούλη Στέλλα  
Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής  
Α' ΠΔ Κλινική ΑΠΘ

21 Νοεμβρίου 2015



- Αυξημένη χοληστερόλη αυξάνει τον κίνδυνο καρδιακής νόσου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου
- Αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης εκτιμάται ότι **προκαλούν 2,6 εκατομμύρια θανάτους (4,5% του συνόλου)**
- 10% μείωση της χοληστερόλης του ορού σε άνδρες ηλικίας 40 ετών έχει αναφερθεί να οδηγεί σε 50% μείωση της επίπτωσης καρδιακής νόσου εντός 5ετίας



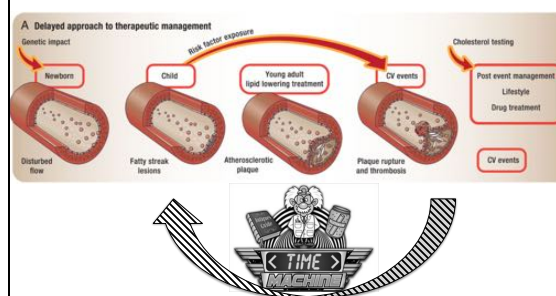
πηγή: WHO, as assessed by 20/11/2015

### Συσχέτιση επιπέδων χοληστερόλης από την παιδική ηλικία στην ενήλικη ζωή

- Στη μελέτη Muscatine το 75% των παιδιών σχολικής ηλικίας που είχαν ολική χοληστερόλη > 90<sup>η</sup> ΕΘ → είχαν ολική χοληστερόλη > 200 mg / dl σαν νεαροί ενήλικες
- Στη Bogalusa Heart Study, το 70% των παιδιών με αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης συνέχισαν να έχουν αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης στη νεαρή ενήλικη ζωή

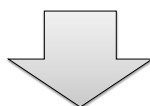
- Lauer RM, et al Pediatrics. 1988;82(3):309-318
- Lauer RM, Clarke WR. JAMA. 1990;264(23):3034-3038
- Webber LS, et al. Am J Epidemiol. 1991; 133(9):884 - 899

### Φυσική ιστορία αθηροσκληρωτικής νόσου



Wiegman et al, for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. European Heart Journal 2015;36(36):2425-37

- Επιτακτική η ανάγκη του εντοπισμού των παιδιών με υπερχοληστερολαιμία κατά την περίοδο που δεν έχουν συμπτώματα για την πρόληψη της πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου στην ενήλικη ζωή





**Δεν χρειάζεται έλεγχος λιπιδίων**

Περιμένουμε και παρατηρούμε

**Έλεγχος λιπιδίων σε όλα τα παιδιά**

Πρέπει να λάβουμε μέτρα

Δεν υπάρχουν μακροχρόνιες μελέτες για την πιθανή μείωση καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ενήλικες που έλαβαν υπολιπιδαιμική αγωγή ως παιδιά

Υπάρχουν συνεχώς αυξανόμενες ενδείξεις από μελέτες παρατήρησης ότι τα παιδιά με υπερχοληστερολαιμία έχουν υποκλινική αθηροσκλήρωση

**Πρέπει να ανιχνεύσουμε και να διαγνώσουμε ασθενείς με γονιδιακή υπερχοληστερολαιμία και σαφή δυσμενή καρδιαγγειακή πρόγνωση**

**Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία**

- Είναι η πιο συχνή κληρονομική μονογονιδιακή διαταραχή που προκαλεί πρόωμη στεφανιαία νόσο
- Κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατή χαρακτήρα
- Οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου του υποδοχέα της LDL ή σπανιότερα του γονιδίου που κωδικοποιεί την Apo-B ή την PCSK9
- Περισσότερες από 1500 μεταλλάξεις στο γονίδιο του υποδοχέα της LDL έχουν περιγραφεί μέχρι σήμερα

**Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία**

**Ομόζυγη μορφή**

- Οι ασθενείς έχουν πολύ υψηλά επίπεδα LDL-C από τη γέννησή τους (συνήθως >500 mg/dL)
- Εμφανίζουν στεφανιαία νόσο συνήθως πριν τη 2<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής τους

**Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία**

**Ετερόζυγη**

- Οι ασθενείς έχουν επίσης υψηλά επίπεδα LDL-C από τη γέννησή τους (συνήθως >190 mg/dL)
- Εμφανίζουν πρόωμη στεφανιαία νόσο την 3<sup>η</sup> ή 4<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής τους

Η ετερόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία αυξάνει τη θνητότητα από έμφραγμα του μυοκαρδίου > 100 φορές στις ηλικίες 25-39 ετών

Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Atherosclerosis. 1999;142:105-12



**Κριτήρια για τη διάγνωση της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας στα παιδιά και τους εφήβους**

**Μέτρηση της LDL-C χοληστερόλης**

LDL-C > 190 mg/dl	• σε 2 διαδοχικές μετρήσεις μετά από 3 μήνες υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση
LDL-C > 160 mg/dl	• οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου σε στενούς συγγενείς και/ή υψηλή χοληστερόλη σε ένα γονέα
LDL-C > 130 mg/dl	• πάσχοντα γονέα με γνωστή μετάλλαξη

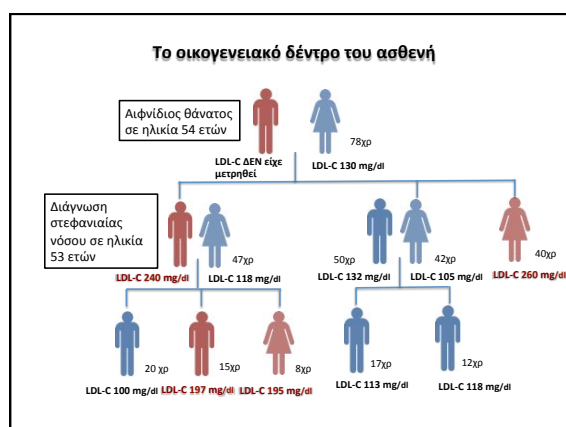
Wiegman et al, for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. European Heart Journal 2015;36(36):2425-37

**Κριτήρια για τη διάγνωση της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας στα παιδιά και τους εφήβους**

**Μέτρηση της LDL-C χοληστερόλης**

- Αποκλεισμός δευτεροπαθών δυσλιπιδαιμιών
  - Σακχαρώδης Διαβήτης
  - Υποθυρεοειδισμός
  - Αποφρακτική Ηπατική Νόσος
  - Χρόνια Νεφρική Νόσος-Νεφρωσικό Σύνδρομο
  - Φάρμακα
- Επιβεβαίωση διάγνωση με γενετικό έλεγχο
  - αν βρεθεί μετάλλαξη σε συγγενή πρώτου βαθμού
  - σε παιδιά με μέτρια αύξηση της LDL-C αν γονέας έχει πεθάνει από καρδιαγγειακή νόσο

Wiegman et al, for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. European Heart Journal 2015;36(36):2425-37



!!!

- Το οικογενειακό ιστορικό της οικογένειας δεν είχε ερωτηθεί και δεν ήταν γνωστό μέχρι τη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου στον πατέρα του ασθενή
- Το παιδί ενός γονέα με οικογενή υπερχοληστερολαιμία έχει πιθανότητα 50% να κληρονομήσει τη νόσο

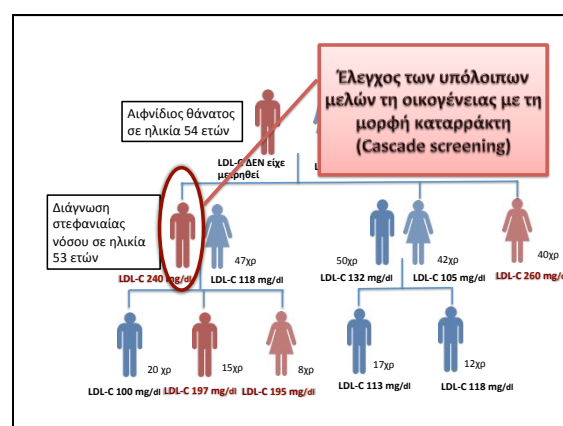
**Ευαισθησία του οικογενειακού ιστορικού ως μέθοδος επιλογής πληθυσμού ελέγχου**

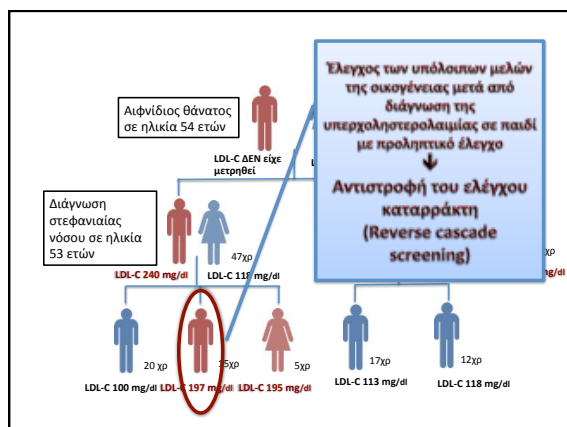
- Η λήψη λεπτομερούς οικογενειακού ιστορικού απαιτεί αρκετό χρόνο που συχνά δεν αφιερώνεται
- Περιπτώσεις που δεν είναι γνωστή η νόσος στην οικογένεια, είτε γιατί οι γονείς είναι πολύ νεαράς ηλικίας και δεν έχουν εκδηλώσει ακόμη συμπτώματα, είτε γιατί δεν έχουν ποτέ ελεγχθεί

↓

**Αδιάγνωστες περιπτώσεις δυσλιπιδαιμίας σε ποσοστό 30% - 60%**

Haney et al, Pediatrics 2007;120:e189





### Πότε και πως θα γίνει έλεγχος για οικογενή υπερχοληστερολαιμία



#### Επιλεκτικό έλεγχο

Παιδιά > 5 ετών, ίσως νωρίτερα αν υπάρχει ισχυρή κλινική υποψία σμόζυνης μορφής (πάσχουν και οι 2 γονείς ή υπάρχουν ξανθώματα)



#### Έλεγχος με τη μορφή καταρράκτη

Φαινοτυπικό ή/και γενετικό έλεγχο οικογενειών με φαινοτυπικά χαρακτηριστικά ή γνωστές μεταλλάξεις



#### Γενικευμένο έλεγχο

Όλα τα παιδιά προαιρετικά.... Το κόστος προς όφελος δεν έχει αποδειχθεί

Wiegman et al, for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. European Heart Journal 2015;36(36):2425-37

### Κριτήρια ελέγχου για οικογενή υπερχοληστερολαιμία

Μέλος της οικογένειας με:

1<sup>ου</sup> και 2<sup>ου</sup> βαθμού συγγενείς, συμπεριλαμβανομένων παππούδων, εγγόνια, θείοι, θείες, ανήψια, ανιψιές και ετεροθαλή αδέρφια

### Τενόντια ξανθώματα και ξανθελάσματα σε ενήλικα ασθενή με ετερόζυγη υπερχοληστερολαιμία



### Τενόντια ξανθώματα σε παιδιά με οικογενή υπερχοληστερολαιμία



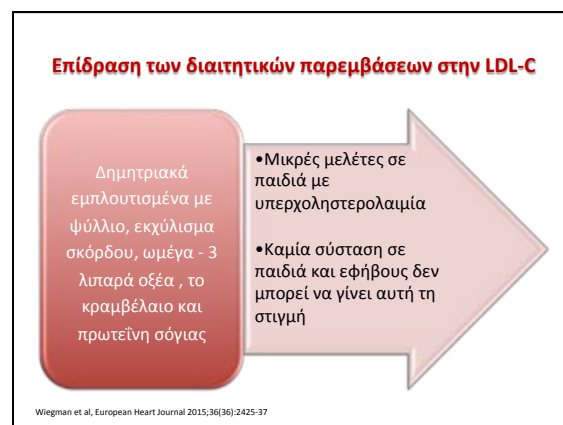
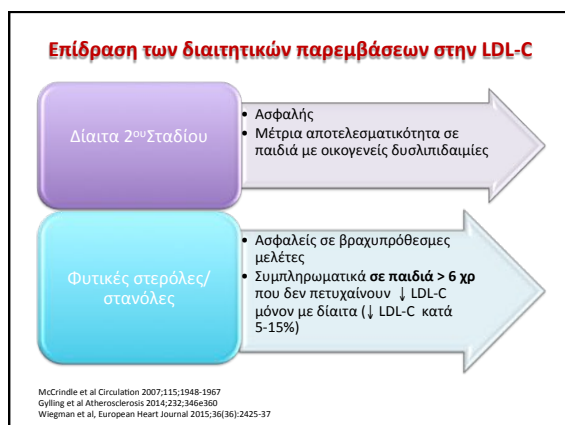
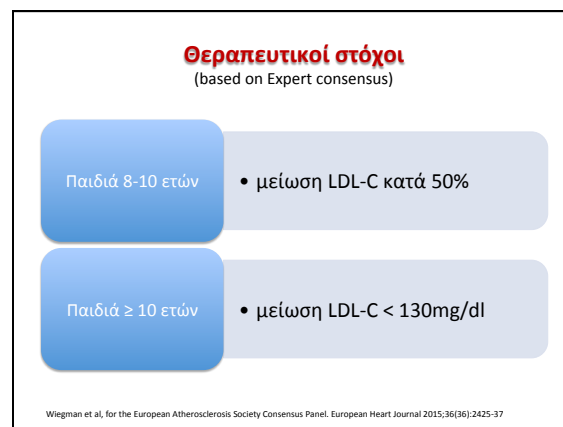
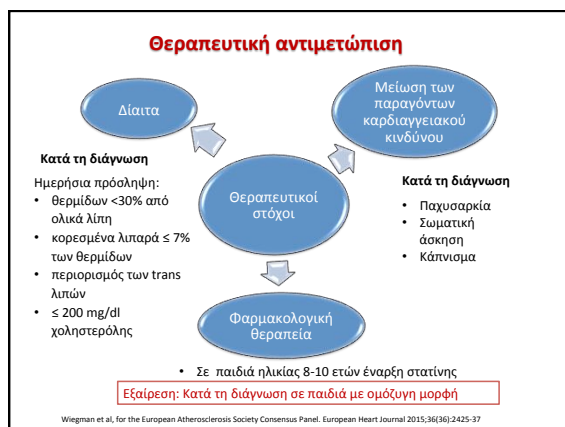
### Αντιμετώπιση παιδιών και εφήβων με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία

Προσδιορισμός καρδιαγγειακού κινδύνου

- Έλεγχος για κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου
- Συνυπάρχοντα νοσήματα, χρόνια νεφρική νόσο,
- Μέτρηση Lp(a)

Θεραπευτική Αντιμετώπιση

Wiegman et al, for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. European Heart Journal 2015;36(36):2425-37



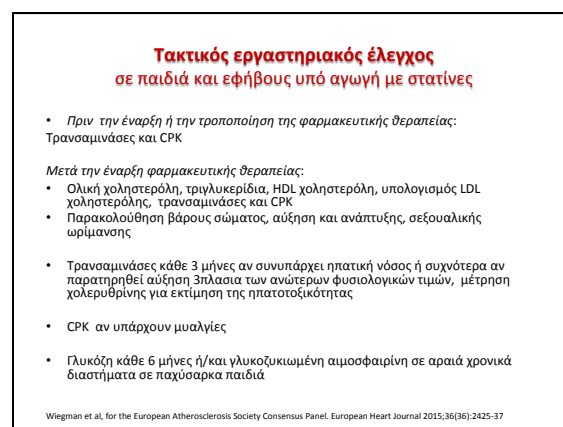
**Τυχαιοποιημένες διπλές τυφλές μελέτες σε παιδιά με οικογενή υπερχοληστερολαμία**

**TABLE 2. RCTs of Drug Treatment for Children With Monogenic Dyslipidemia**

Author (Year)	Drug	Population N	Age, y	Duration of Trial	T/C	LDL	TG	Quality Rating
Sirtori et al <sup>10</sup> (2005)	Simvastatin 20 vs 40 mg/d vs placebo	54 girls	11-18	24 wk	↓	↓	○	Good
Couture et al <sup>11</sup> (1998)	Simvastatin 20 mg/d vs placebo	63	8-17	6 wk	↓	↓	↓	Fair
de Jongh et al <sup>12</sup> (2002)	Simvastatin 10 mg/d, doubled every 8 wk up to 40 mg/d vs placebo	50	9-18	28 wk	NR	↓	↓	Poor
de Jongh et al <sup>13</sup> (2002)	Simvastatin 10 mg/d titrating up to 40 mg/d vs placebo	173	10-17	48 wk	↓	NR	NR	Good
Kopchik et al <sup>14</sup> (1996)	Rosuvastatin vs 3 active drug groups, 5, 10, or 20 mg/d, vs placebo	72	11-17	12 wk	↓	↓	○	Good
Lambert et al <sup>15</sup> (1996)	Atorvastatin at 10, 20, 30, or 40 mg/d (all active drug groups) vs placebo	69 boys	≤17	8 wk	↓	↓	NR	Fair
McCrimble et al <sup>16</sup> (2003)	Atorvastatin 10 mg/d vs placebo	187	10-17	26 wk	↓	↓	↓	Good
Stein et al <sup>17</sup> (1998)	Atorvastatin starting at 10 mg/d, titrating to 40 mg/d vs placebo	132 boys	10-17	40 wk	↓	↓	○	Good
Wiegman et al <sup>18</sup> (2004)	Rosuvastatin 40 mg/d vs placebo	214	8-18	2 y	↓	○	NR	Good
Ble-wat-Bandag et al <sup>19</sup>	Colchicine 10 mg/d vs 5 mg/d daily vs placebo	66 adolescents	NR	8 wk	↓	↓	○	Poor
Tanaka et al <sup>20</sup> (1998)	Cholesterol ester titrating up from 4 to 8 g/d vs placebo	96 boys	6-11	1 y	↓	○	↓	Fair

NR indicates not reported; TG, triglycerides; ↓, significant increase; ↓, significant decrease; ○, no significant change.

Haney et al, Pediatrics 2007;120:e189





**Statins for children with familial hypercholesterolemia (Review)**

Vicario A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tonstad S, Wiegman A, Drogari E

**PLAIN LANGUAGE SUMMARY**

**Statins for children with inherited high blood cholesterol**

Familial hypercholesterolemia is an inherited disease in which blood cholesterol level is high. Vascular diseases often occur at an earlier age than usual, especially amongst men. Thus lifelong therapies to reduce blood cholesterol (started in childhood) are needed. In children with familial hypercholesterolemia, diet has been the main treatment option. Resins, such as cholestyramine and colestipol, have also been used effectively to lower low-density lipoprotein (LDL) cholesterol. However, these usually taste unpleasant and are poorly tolerated, so they are poorly adhered to. Since the 1990s, statin trials have been carried out among children and adolescents with familial hypercholesterolemia. Statins have decreased their serum LDL cholesterol levels by about one third in these studies. Additionally, in one study, statins improved the arterial function and in another study they reduced the thickness of the already thickened neck artery. Even though statins seem to be safe and well-tolerated in children, their long-term safety in this age group is not firmly established.

In this review we included randomized and controlled clinical trials with participants up to 18 years old. We included eight out of the 22 potentially eligible studies identified. The average follow-up time was only six months, and the longest follow up was for two years (one study only), with an extension without a control group up to five years.

Statins reduced the mean LDL cholesterol concentration on average by 23% to 40%. Only rarely was there the risk of a high increase in liver and muscle enzymes and this risk was similar in both the statin and the control groups. There were no clinically important differences in the risk of myopathy or clinical adverse events between the groups.

### Take home messages

- Ένα παιδί με οικογενή υπερχοληστερολαιμία γεννιέται κάθε λεπτό παγκοσμίως
- Η αναγνώριση και η έγκαιρη αντιμετώπιση των παιδιών με οικογενή υπερχοληστερολαιμία μπορεί να οδηγήσει στη μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας και να κερδίσει δεκαετίες ζωής ελεύθερης νόσου
- Η επαγρύπνηση και η ενημέρωση αποτελούν ουσιαστικό βήμα προς την κατεύθυνση αυτή

### Take home messages

