

56^ο Παιδιατρικό ΣΥΝΕΔΡΙΟ

ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ

Κ. Παπαδοπούλου-Λεγμπέλου

Επίκουρη Καθηγήτρια

Παιδιατρικής-Παιδοκαρδιολογίας ΑΠΘ

Δ΄ Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου»

Δεν υπάρχει σύγκρουση
συμφερόντων

Υπερλιπιδαιμίες

- Οι υπερλιπιδαιμίες αποτελούν έναν από τους κύριους παράγοντες κινδύνου για **πρώιμη αθηροσκλήρωση**.
 - Η συχνότητά τους στην παιδική ηλικία αυξάνει τα τελευταία χρόνια, κυρίως λόγω της αύξησης της παχυσαρκίας, της ανθυγιεινής διατροφής και της μειωμένης φυσικής δραστηριότητας των παιδιών.
-

Ιδιαιτερότητες των τιμών των λιπιδίων κατά την παιδική ηλικία

1. Τα επίπεδα λιπιδίων αυξομειώνονται στην παιδική ηλικία:
 - Πριν την ηλικία των 2 χρόνων δεν έχουν σταθεροποιηθεί
 - Αυξάνουν σε ηλικία 8-11 χρόνων
 - **Ελαττώνονται κατά την εφηβεία** λόγω ορμονικών μεταβολών.
2. Τα επίπεδα λιπιδίων είναι διαφορετικά στα δύο φύλα και είναι πιο αυξημένα στα κορίτσια.

Υπερλιπιδαιμίες στην παιδική και εφηβική ηλικία

Διακρίνονται σε

- Πρωτοπαθούς αιτιολογίας (κληρονομικής αιτιολογίας) και
 - Δευτεροπαθούς αιτιολογίας
 - Υποθυροειδισμός
 - Νοσήματα ήπατος, νεφρών
 - Σακχαρώδης διαβήτης
 - Παχυσαρκία και μεταβολικό σύνδρομο
 - Λήψη φαρμάκων (αντισυλληπτικά, καρβαμαζεπίνη, θειαζίδες, κυκλοσπορίνη).
-

Συχνότερες κληρονομικές υπερλιπιδαιμίες

- 1. Οικογενής συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία**
(Familial Combined Hyperlipidemia: FCH)
- 2. Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία** (Familial Hypercholesterolemia: FH)

Peterson AL, WMJ 2012

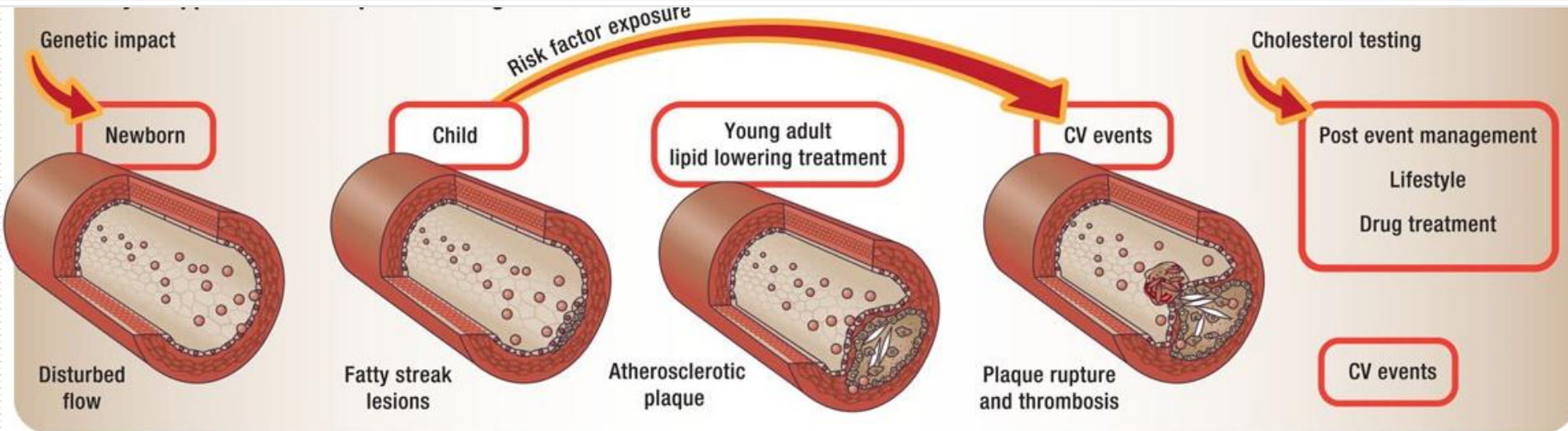
Table 1. Features of Familial Combined Hyperlipidemia and Familial Hypercholesterolemia in the Pediatric Population

	Familial Combined Hyperlipidemia (FCH)	Familial Hypercholesterolemia (FH)
Incidence	~1:100	1:300-500
Inheritance Pattern	Polygenic	Monogenic (usually autosomal dominant)
Associated Conditions	Obesity, insulin resistance, hypertension	None
LDL Level	Normal	High
HDL Level	Low	Normal
TG Level	High	Normal

Abbreviations: LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; TG; triglycerides.

Οικογενής υπερχοληστερολαιμία (Υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου II)

Η διαδικασία της αθηροσκλήρωσης ξεκινάει από την εμβρυϊκή ζωή με εναπόθεση της LDL-C στο τοίχωμα των αρτηριών (κυρίως στεφανιαίων και αορτής), φλεγμονή του τοιχώματος των αγγείων και σταδιακή εξέλιξη σε αθηρωματική πλάκα (Πρώιμη Στεφανιαία Νόσος!)



Οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Συχνότητα

- ❑ 4,5 εκατομμύρια στην Ευρώπη
 - ❑ 35 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως
 - ❑ (20-25% παιδιά και έφηβοι)
-

Οικογενής υπερχοληστερολαιμία (Υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου II)

1. Ομόζυγη
 2. Ετερόζυγη
-

Ομόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία

- Είναι σπάνια νόσος (1/1.000.000 πληθυσμού)
- Χαρακτηρίζεται από την παρουσία τενόντιων ξανθωμάτων στο δέρμα από τη βρεφική ή νηπιακή ηλικία (κυρίως στα άκρα και τους γλουτούς).

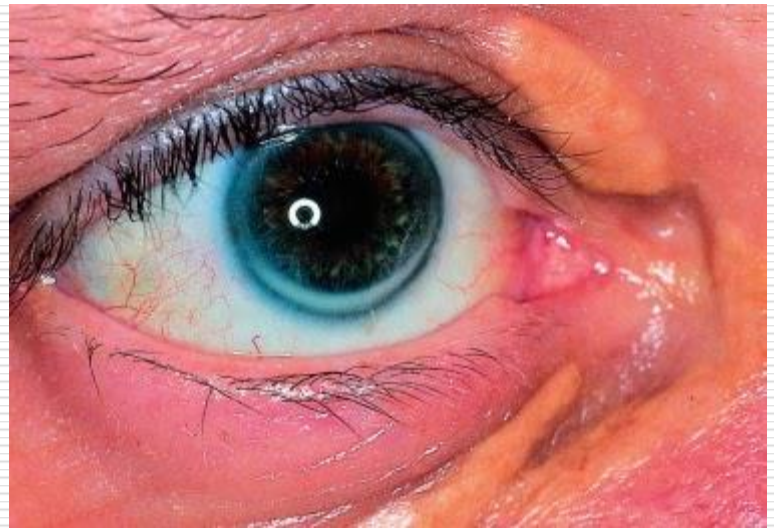


Macchiaiolo et al, Lancet 2012

Ομόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Συχνά εμφανίζονται
από την πρώτη
δεκαετία της ζωής:

- Ξανθελάσματα
- Γεροντότοξο.



Ομόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία

- Ο κίνδυνος πρόιμης στεφανιαίας νόσου (ΠΣΝ) είναι 20 φορές μεγαλύτερος.
- Επίσης παρατηρείται βαλβιδική στένωση της αορτής λόγω αθηρωμάτωσης.



Ομόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία

- ❑ Οι τιμές των λιπιδίων είναι πάρα πολύ αυξημένες (ολική χοληστερόλη 650-1000mg/dl, LDL-C >500mg/dl).
 - ❑ Η πρόγνωση είναι βαριά, ενώ είναι απαραίτητη η διαιτητική και φαρμακευτική θεραπεία, η εκλεκτική πλασμαφαίρεση της LDL κάθε 1-2 εβδομάδες
-

Ετερόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία

- Η **συχνότητά** της κυμαίνεται από 1/200 έως 1/250 άτομα.
- Συνήθως δεν προκαλεί κλινικές εκδηλώσεις πριν από τη 2^η δεκαετία της ζωής.
- Ωστόσο οι **αθηροσκληρωτικές βλάβες** μπορεί να είναι εμφανείς από την ηλικία των 10 χρόνων (όπως αυξημένο πάχος των τοιχωμάτων του έσω και μέσου χιτώνα των καρωτίδων).

Narverud I et al, Atherosclerosis 2014

Kusters DM et al, Circ Res 2014

Ετερόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Διάγνωση

- Η διάγνωση πρέπει να γίνεται από την παιδική ηλικία (>5 χρόνων για αγόρια και κορίτσια), διότι ακόμη και στην ετερόζυγη FH, 25% των ατόμων εμφανίζουν πρόιμη αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων από την ηλικία 11-23 χρόνων
- Χαρακτηρίζεται από αύξηση της TC >250-550mg/dl και LDL>200 mg/dl.

Gidding SS et al, Circulation 1998

Cuchel M et al, Eur Heart J 2014

Διάγνωση οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας

1. Έλεγχος λιπιδίων
 2. Γονιδιακός έλεγχος
-

Οικογενής υπερχοληστερολαιμία

1. Έλεγχος λιπιδίων

Συνήθως οι μελέτες χρησιμοποιούν το **θετικό οικογενειακό ιστορικό** (υπερχοληστερολαιμίας και πρώιμης στεφανιαίας νόσου σε συγγενείς α΄ βαθμού) ως λόγο για τη μέτρηση των λιπιδίων με στόχο την ανίχνευση ατόμων με FH

Amer Acad Pediatr 1992

Daniels et al, Pediatr 2008

Οικογενής υπερχοληστερολαιμία

1. Έλεγχος λιπιδίων

Ωστόσο με αυτό το επιλεκτικό screening δεν ανιχνεύονταν ένα μεγάλο ποσοστό παιδιών με δυσλιπιδαιμίες

Dennison et al, J Pediatr 1989

Griffin et al, Pediatrics 1989

Starc et al, Am J Dis Child 1991

Nordestgaard et al, Eur Heart J 2013

Κατευθυντήριες οδηγίες για τη Διάγνωση Υπερλιπιδαιμίας (Evidence-based Recommendations LOE:C)

Ομάδα ειδικών (Expert Panel) το 2011 θέσπισε κατευθυντήριες οδηγίες βασισμένες σε τεκμήρια:

- **Καθολικό screening** με μέτρηση της non-HDL-C χωρίς νηστεία στις ηλικίες 9-11 χρόνων και 17-21 χρόνων
- Στα άτομα με παθολογικά επίπεδα (non-HDL-C >145mg/dl), θα γίνουν 2 μετρήσεις όλων των λιπιδίων **μετά από νηστεία** σε 2 εβδομάδες-3 μήνες και θα ληφθεί ο μέσος όρος.

Pediatrics 2011;128:S213-256

Κατευθυντήριες οδηγίες για τη Διάγνωση Υπερλιπιδαιμίας (Evidence-based Recommendations)

- **Επιλεκτικό screening** με πλήρη έλεγχο των λιπιδίων συνιστάται σε ηλικία 2-8 χρόνων μόνο σε:
 - **Θετικό οικογενειακό ιστορικό**
(δυσλιπιδαιμίας ή πρώιμης στεφανιαίας νόσου)
 - **Υπέρβαρα ή παχύσαρκα παιδιά**
 - **Άλλοι παράγοντες κινδύνου**

Pediatrics 2011;128:S213-256

Παράγοντες κινδύνου

Υψηλού κινδύνου	Μέτριου κινδύνου
<ul style="list-style-type: none">• Νοσογόνος παχυσαρκία (BMI>97^η ΕΘ)• Παρουσία παθήσεων υψηλού κινδύνου: (ΣΔ τύπου 1 ή 2, χρόνια νεφρική νόσος, νόσος Kawasaki με παρουσία ανευρυσμάτων)• Υπέρταση που χρειάζεται φαρμακευτική αγωγή• Κάπνισμα	<ul style="list-style-type: none">• Παχυσαρκία (BMI>95^η <97^η ΕΘ)• HDL-C<40 mg/dl• Παρουσία παθήσεων μέτριου κινδύνου (χρόνια φλεγμονώδης νόσος, ΣΕΛ, ΝΡΑ, ΝΣ, ν. Kawasaki με ανευρύσματα που υποχώρησαν, HIV)• Υπέρταση χωρίς φαρμακευτική αγωγή

Οικογενής υπερχοληστερολαιμία

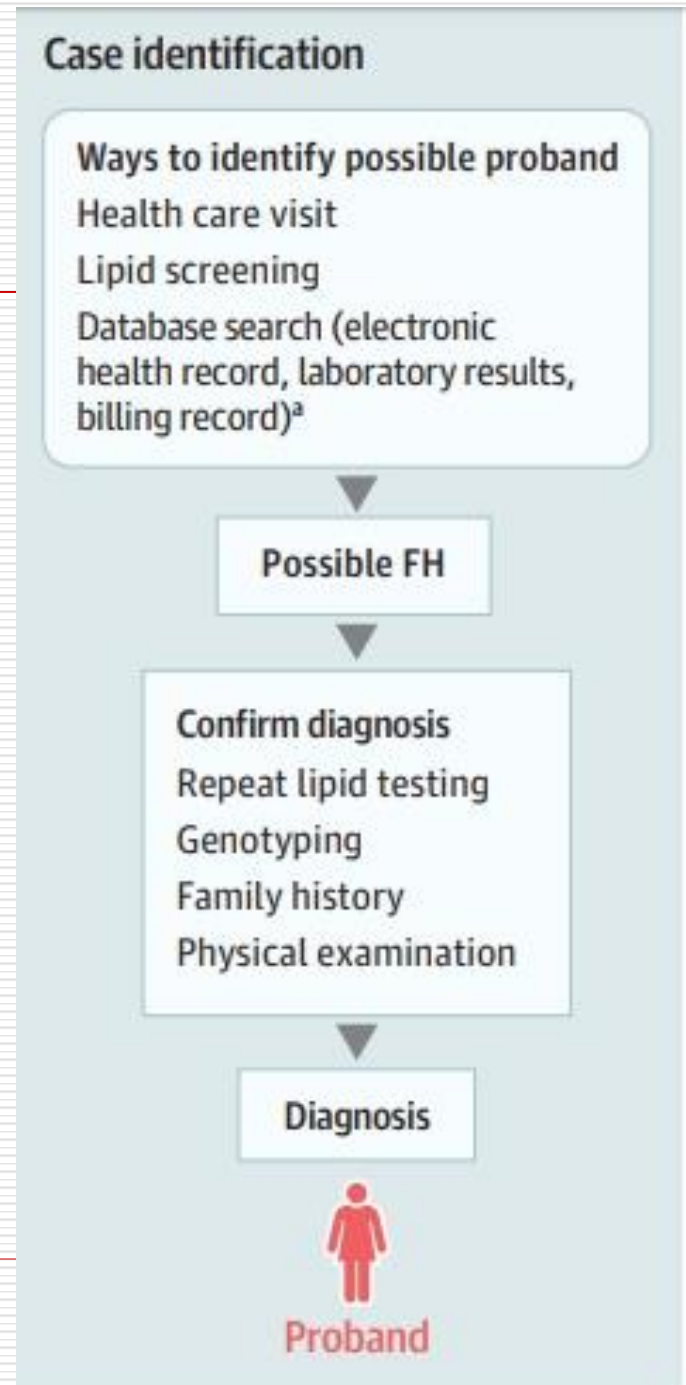
2. Γονιδιακός έλεγχος

- Το παιδί γονέα με FH έχει 50% πιθανότητα να κληρονομήσει τη μετάλλαξη
 - Αν είναι εφικτός ο γονιδιακός έλεγχος εφαρμόζεται cascade screening
-

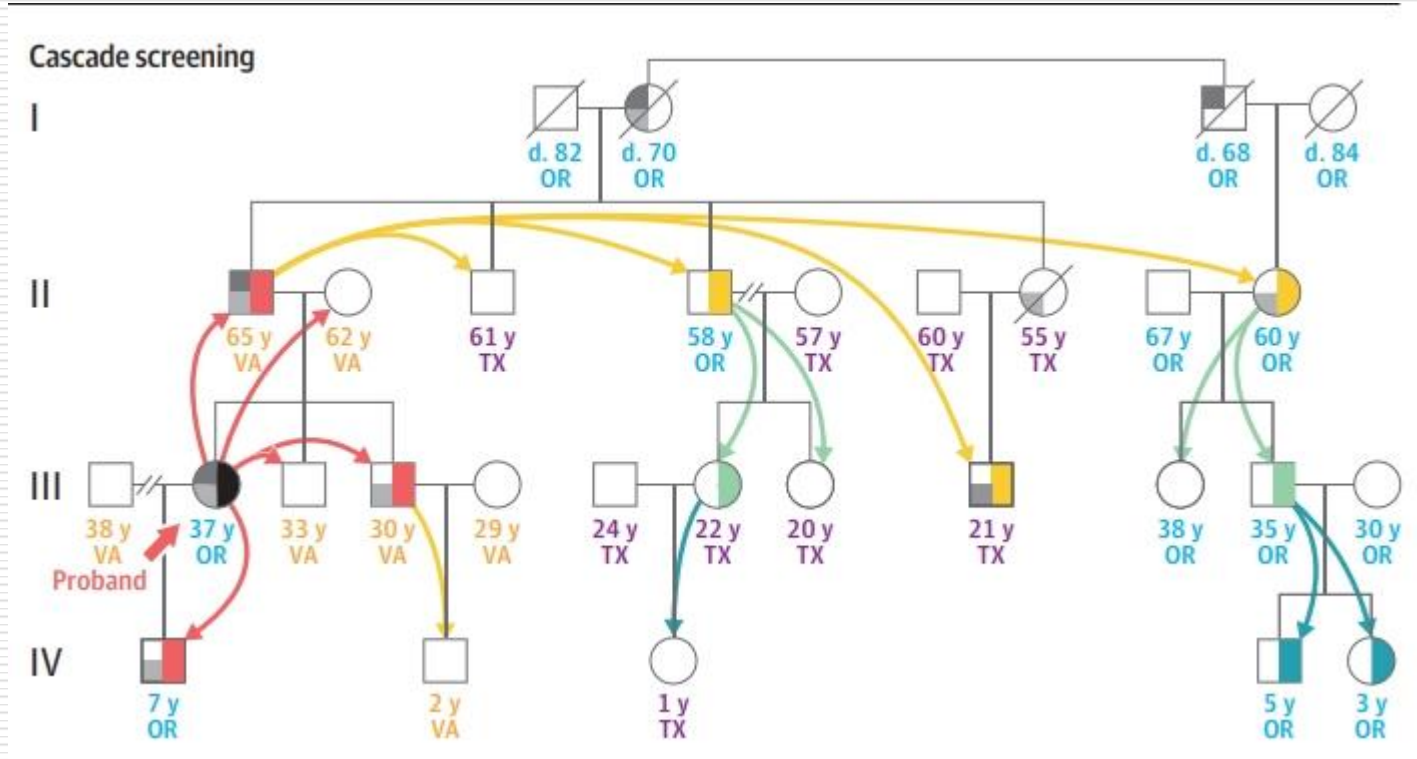
Cascade screening

Αναγνώριση ατόμου
με FH (Proband)

Knowels et al, JAMA 2017



Cascade screening



Knowels et al, JAMA 2017

Καθολικό ή επιλεκτικό screening? (USPSTF Recommendations)

**Table 1. Screening for Lipid Disorders in Children and Adolescents:
Clinical Summary of the USPSTF Recommendation**

Population	Asymptomatic children and adolescents 20 years or younger
Recommendation	No recommendation. Grade: I (insufficient evidence)
Risk assessment	Multifactorial dyslipidemia is associated with risk factors such as environmental factors (e.g., obesity) and currently unidentified genetic factors. Familial hypercholesterolemia is an autosomal dominant disorder caused by a genetic mutation.
Screening tests	Total cholesterol may be measured with fasting or nonfasting serum testing. Serum LDL-C levels may be calculated using the Friedewald formula. Direct LDL-C measurement does not require fasting. Other recent guidelines on screening for dyslipidemia in children have recommended measuring either LDL-C or non-HDL-C levels.
Treatment and interventions	Interventions for dyslipidemia include lifestyle modification (e.g., changes in diet and physical activity) and pharmacotherapy (e.g., statins, bile acid-sequestering agents, or cholesterol absorption inhibitors). The appropriate age at which to start statin use is subject to debate. The long-term benefits and harms of statin use in children and adolescents are unknown.
Balance of benefits and harms	The USPSTF concludes that the current evidence is insufficient and that the balance of benefits and harms of screening for lipid disorders in asymptomatic children and adolescents 20 years or younger cannot be determined.
Other relevant USPSTF recommendations	The USPSTF recommends that clinicians screen for obesity in children 6 years or older and offer them or refer them to a comprehensive, intensive behavioral intervention (B recommendation). The USPSTF found insufficient evidence on screening for primary hypertension in asymptomatic children and adolescents to prevent subsequent cardiovascular disease in childhood or adulthood (I statement). These recommendations are available on the USPSTF website (http://www.uspstf.org).

Am Fam Physic 2016

Genetic testing

GENE	Chr	# Causal Mutations	% of FH cases*
<i>LDLR</i> (LDL Receptor)	Chr 19	> 1000	60-80%
<i>APOB</i> (Apolipoprotein B)	Chr 2	Handful (esp. Arg3500Gln or R3500Q)	1-10%
<i>PCSK9</i> (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)	Chr 1	Handful	0-3%
Unknown			20-40%

Διάγνωση οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας

- Γονιδιακός έλεγχος σε παιδιά:
αν βρεθεί μετάλλαξη σε συγγενή α΄ βαθμού ή
αν έχει πεθάνει ο γονέας από ΠΣΝ
- Η μη ανίχνευση γνωστής μετάλλαξης δεν
αποκλείει την οικογενή υπερχοληστερολαιμία

Wiegman et al, Eur Heart J 2015

Διάγνωση οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας

- Επειδή δεν είναι πάντα εφικτό να γίνει γονιδιακός έλεγχος, θα πρέπει κανείς να ξεχωρίσει τους «ύποπτους ασθενείς», οι οποίοι είναι:
 - Ασθενείς με επίμονα αυξημένη LDL σε συνδυασμό με θετικό οικογενειακό ιστορικό δυσλιπιδαιμίας:
(Παρουσία >2 συγγενών α΄ βαθμού με αυξημένη LDL ή τενόντια ξανθώματα)
-

Αντιμετώπιση υπερχοληστερολαιμίας

- Διαιτητικές παρεμβάσεις και καθημερινή άσκηση
- Φαρμακευτική αγωγή (επιλεγμένοι ασθενείς)



Οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Αντιμετώπιση

- Οι μεταβολές του τρόπου ζωής (διαιτητικές παρεμβάσεις και καθημερινή άσκηση) δεν επαρκούν πάντοτε για την αντιμετώπιση της FH
- Η φαρμακευτική αντιμετώπιση και στην ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία έχει αποδειχθεί ασφαλής και αποτελεσματική

Avis et al, Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007

- Συστήνεται επιπλέον η μέτρηση της Lp(a) για διαστρωμάτωση κινδύνου

Wiegman et al, Eur Heart J 2015

Διαιτητικές παρεμβάσεις

- Συνιστώνται σε παιδιά ηλικίας >2 χρόνων
- Απαραίτητη είναι η κάλυψη των θερμιδικών αναγκών του παιδιού για τη σωστή ανάπτυξή του (παρακολούθηση σωματικού βάρους 1-2 φορές το χρόνο!)



Διαιτητικές παρεμβάσεις



Δίαιτα **Cardiovascular Health Integrated Lifestyle Diet (CHILD-1)** σε παιδιά >2 χρόνων!

- Περιορισμός του ολικού λίπους: 30%
- Κορεσμένα λιπαρά: 7-10%
- Μονοακόρεστα/πολυακόρεστα λιπαρά: 20%
- Περιορισμός πρόσληψης της χοληστερίνης σε 300mg/ημερησίως.

Αυξημένη πρόσληψη φρούτων, λαχανικών, δημητριακών ολικής άλεσης, όσπριων, ψαριών

Διαιτητικές παρεμβάσεις



Δίαιτα CHILD- 2-LDL

(Σε παιδιά με υπερχοληστερολαιμία ΚΑΙ αυξημένη LDL, που δεν βοήθησε η CHILD-1)

- Περιορισμός του ολικού λίπους: 25-30%
- Κορεσμένα λιπαρά: <7%
- Μονοακόρεστα λιπαρά: 10%
- Μείωση της πρόσληψης χοληστερίνης <200mg/ημερησίως.
- Αποφυγή trans-λιπαρών (τηγανητές πατάτες, αρτοσκευάσματα, κατεψυγμένα γεύματα, παγωτά κα)

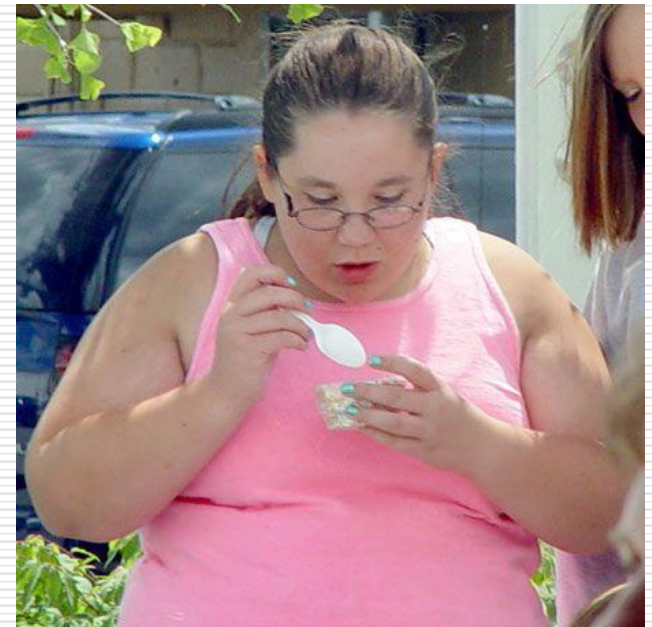
Διαιτητικές παρεμβάσεις

- Η χρήση φυτικών στερολών ή στανολών (μαργαρίνες, ροφήματα γιαουρτιού, γάλα, χυμοί) μέχρι 2g/ημερησίως συνιστάται σε **παιδιά >6 χρόνων** με οικογενή υπερχοληστερολαιμία, στα οποία η ανωτέρω δίαιτα δεν έχει μειώσει τα επίπεδα της LDL-C.



Φαρμακευτική αγωγή

- Χορηγείται σε παιδιά ηλικίας >8-10 χρόνων (κορίτσια μετά την εμμηναρχή) με εξαίρεση την ομόζυγη υπερχοληστερολαιμία και πάντα θα πρέπει να προηγούνται διαιτητικές παρεμβάσεις για 6-12 μήνες.
- Αν το παιδί είναι υπέρβαρο (BMI>85^η ΕΘ) ή παχύσαρκο θα πρέπει να συστήνεται παράλληλα απώλεια βάρους.



Φαρμακευτική αγωγή-Ενδείξεις (10-21 χρόνων)

- Σε τιμές **LDL>190 mg/dl** μετά από εξάμηνη δίαιτα (CHILD-1 → CHILD-2-LDL) ή
- Σε τιμές **LDL>160mg/dl** και ταυτόχρονα:
 - α) Οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου
 - β) Παρουσία τουλάχιστον ενός παράγοντα υψηλού κινδύνου ή δύο παραγόντων μέτριου κινδύνου

Kavey et al, Pediatrics 2011

- Σε παιδιά που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη χορηγείται φαρμακευτική αγωγή σε τιμές **LDL>160mg/dl** χωρίς παράγοντες κινδύνου και **LDL>130mg/dl** με παρουσία παραγόντων κινδύνου

Στόχοι της φαρμακευτικής αγωγής

1. Μείωση των επιπέδων της LDL-C:

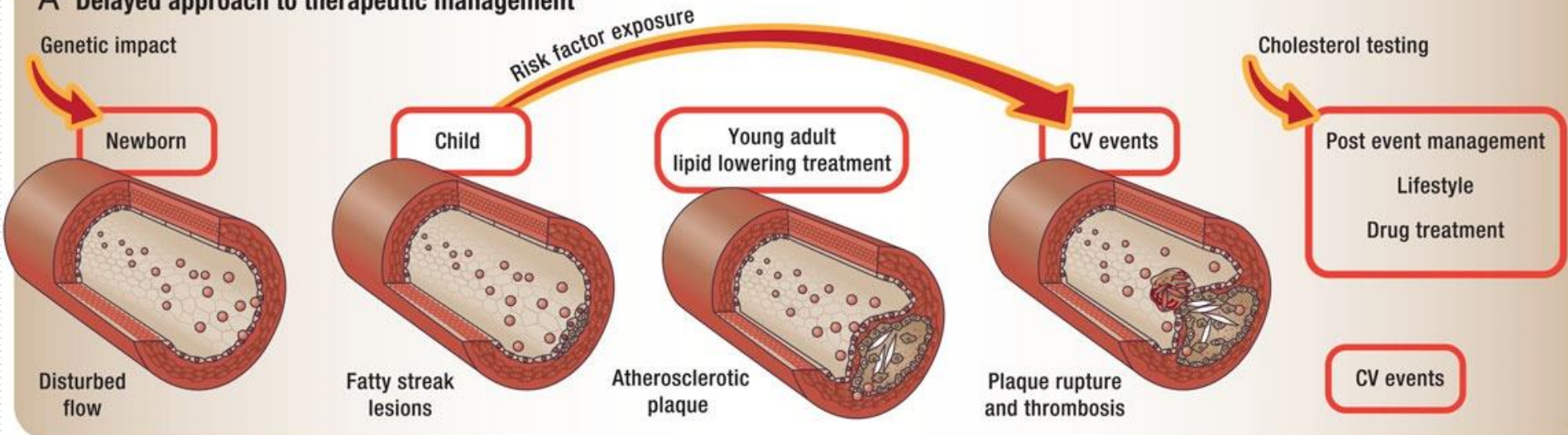
- Κατά 50% της αρχικής τιμής
- Σε παιδιά >10 χρόνων με επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου (όπως η Lpa), μείωση LDL-C <130 mg/dl

2. Βελτίωση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας

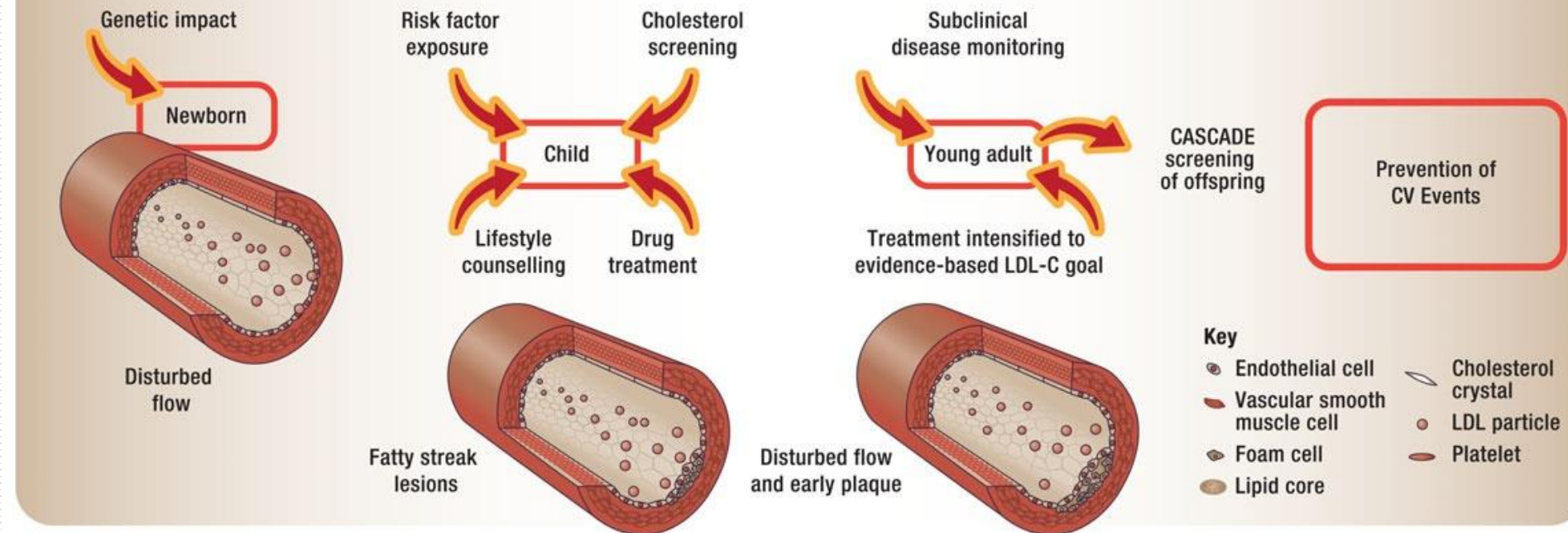
3. Μείωση της εξέλιξης της αθηροσκλήρωσης

Wiegman et al, Eur Heart J 2015

A Delayed approach to therapeutic management



B Therapeutic Intervention in childhood



Φαρμακευτική αγωγή

Στατίνες

- ❑ Φάρμακα πρώτης επιλογής.
 - ❑ Είναι ασφαλή και αποτελεσματικά χωρίς σοβαρές παρενέργειες (μυαλγίες ή μυϊκή αδυναμία)
 - ❑ Ελαττώνουν τα επίπεδα της LDL-C και **έχουν ταυτόχρονα αντιφλεγμονώδη δράση.**
 - ❑ Χορηγούνται μετά την ηλικία των 8-10 χρόνων.
 - ❑ Αλληλεπίδραση με: μακρολίδες, ρανιτιδίνη, βαρφαρίνη, κυκλοσπορίνη, αντιμυκητιασικά φάρμακα
-

Φαρμακευτική αγωγή

2. Φάρμακα δεσμευτικά των χολικών οξέων στο γαστρεντερικό σωλήνα

(χολυστεραμίνη, colestipole) σε παιδιά <8 χρόνων
και colesevelam (νεότερος αναστολέας απορρόφησης χολ. οξέων που δεν είναι ρητίνη) >8 χρόνων

(ως μονοθεραπεία σε δυσανεξία σε στατίνες ή συγχορήγηση)

Ήπιες γαστρεντερικές διαταραχές

Φαρμακευτική αγωγή

2. Φάρμακα δεσμευτικά των χολικών οξέων στο γαστρεντερικό σωλήνα

- ❑ Προκαλούν μειωμένη απορρόφηση του φολικού οξέος και των λιποδιαλυτών βιταμινών, γι' αυτό πρέπει να χορηγηθούν ταυτόχρονα πολυβιταμινούχα σκευάσματα.
 - ❑ Μειώνουν την απορρόφηση φαρμάκων όπως της θυροξίνης και κουμαρινικών αντιπηκτικών , ενώ αυξάνουν τη δράση της μετφορμίνης
-

Φαρμακευτική αγωγή

- 3. Φιμπράτες** Χορηγούνται σε άτομα >18 χρόνων
Συνιστώνται μόνο σε παιδιά με σοβαρή
υπερτριγλυκεριδαιμία, που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο
για παγκρεατίτιδα.
 - 4. Εξετιμίμπη** (ezetimibe). Χορηγείται σε παιδιά >10 χρόνων
και προς το παρόν συνιστάται **μόνο σε ομόζυγη οικογενή**
υπερχοληστερολαιμία ή σιτοστερολαιμία. Συνήθως
χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με στατίνες όταν υπάρχει
επίμονη αύξηση της LDL.
-

Υπερτριγλυκεριδαιμία- Αντιμετώπιση

- Σπάνια απαιτείται φαρμακευτική αγωγή υπερτριγλυκεριδαιμίας στα παιδιά, διότι συνήθως αντιμετωπίζεται με απώλεια βάρους, ειδική διαίτα (**CHILD-2-TG**) και καθημερινή άσκηση.
 - Εάν όμως τα επίπεδα τριγλυκεριδίων ξεπερνούν τα 500mg/dl, χορηγούνται φάρμακα (φιμπράτες) λόγω του κινδύνου εμφάνισης παγκρεατίτιδας.
-

Αντιμετώπιση υπερτριγλυκεριδαιμίας

Δίαιτα CHILD-2-TG:

- Μείωση πρόσληψης χοληστερόλης
 - Μειωμένη κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών
 - **Μειωμένη πρόσληψη απλών υδατανθράκων με αύξηση πρόσληψης σύμπλοκων υδατανθράκων**
 - **Αύξηση κατανάλωσης ψαριών πλούσιων σε ω-3 λιπαρά οξέα: σολομός, γάυρος, σαρδέλλα, σκουμπρί, πέστροφα**
-

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ



- Οι υπερλιπιδαιμίες αποτελούν έναν από τους κύριους **αναστρέψιμους** παράγοντες κινδύνου για **πρώιμη αθηροσκλήρωση**.
- Η αντιμετώπιση πρέπει να ξεκινάει από την παιδική ηλικία



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- ❑ Η αντιμετώπιση της **ετερόζυγης οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας (FH)** περιλαμβάνει κατάλληλη διαίτα, καθημερινή άσκηση και σε επιλεγμένες περιπτώσεις φαρμακευτική αγωγή.
- ❑ Η αντιμετώπιση της **οικογενούς συνδυασμένης υπερλιπιδαιμίας (FCH)** στοχεύει στη διόρθωση των συνυπαρχόντων αιτίων (παχυσαρκίας, μεταβολικού συνδρόμου, υπέρτασης)
- ❑ **Αντιμετώπιση παθήσεων υψηλού/μέτριου κινδύνου** (ΣΔ, χρόνια νεφρική νόσος, ν. Kawasaki) που οδηγούν σε δευτεροπαθή υπερλιπιδαιμία

56^ο ΣΥΝΕΔΡΙΟ Παιδιατρικό

Ευχαριστώ



FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

An educational booklet for patients with
familial hypercholesterolemia

DR. LEIV OSE