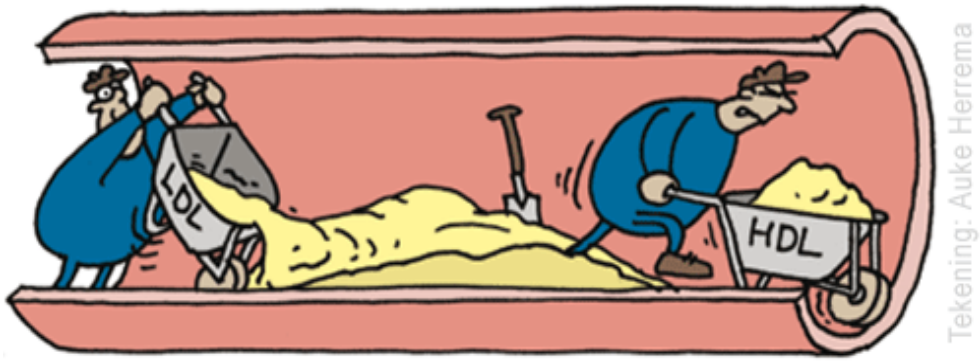
ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΕΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ: ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ

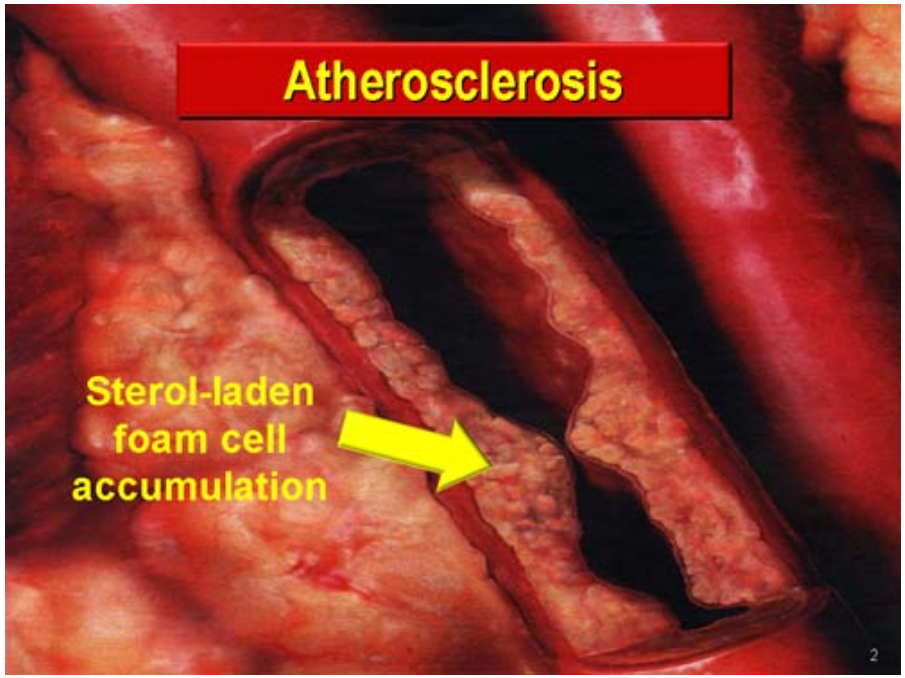


ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΤΣΟΛΑΣ
Παιδίατρος
Συνεργάτης Ιατρείου Διαταραχών των Λιπιδίων
Β' Παιδιατρικής Κλινικής
Πανεπιστημίου Αθηνών

Ναύπλιο, 1-3 Απριλίου 2016

ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΔΙΕΡΓΑΣΙΑ

- **Εξελικτική**
- **Έναρξη στην παιδική ηλικία**
- **Εγκατάσταση & εξέλιξη αθηρωματικών βλαβών**
  - γενετικοί & περιβαλλοντικοί παράγοντες



Προδιαθεσικοί παράγοντες για την ανάπτυξη αθηρωμάτωσης

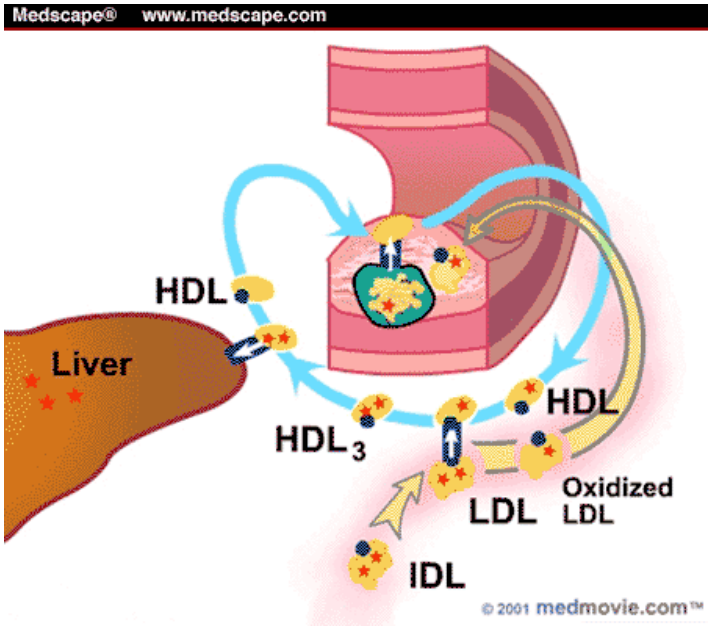
- **Διαταραχές των λιπιδίων**
- Οικογενειακό ιστορικό πρώιμου αγγειακού επεισοδίου (των στεφανιαίων ή περιφερικών αγγείων)
- Μεταβολικό σύνδρομο
- Σακχαρώδης διαβήτης
- Αρτηριακή υπέρταση
- Κάπνισμα (ενεργητικό ή παθητικό)
- Παχυσαρκία, κυρίως κεντρικού τύπου
- Καθιστική ζωή
- Υπερομοκυστεϊναιμία

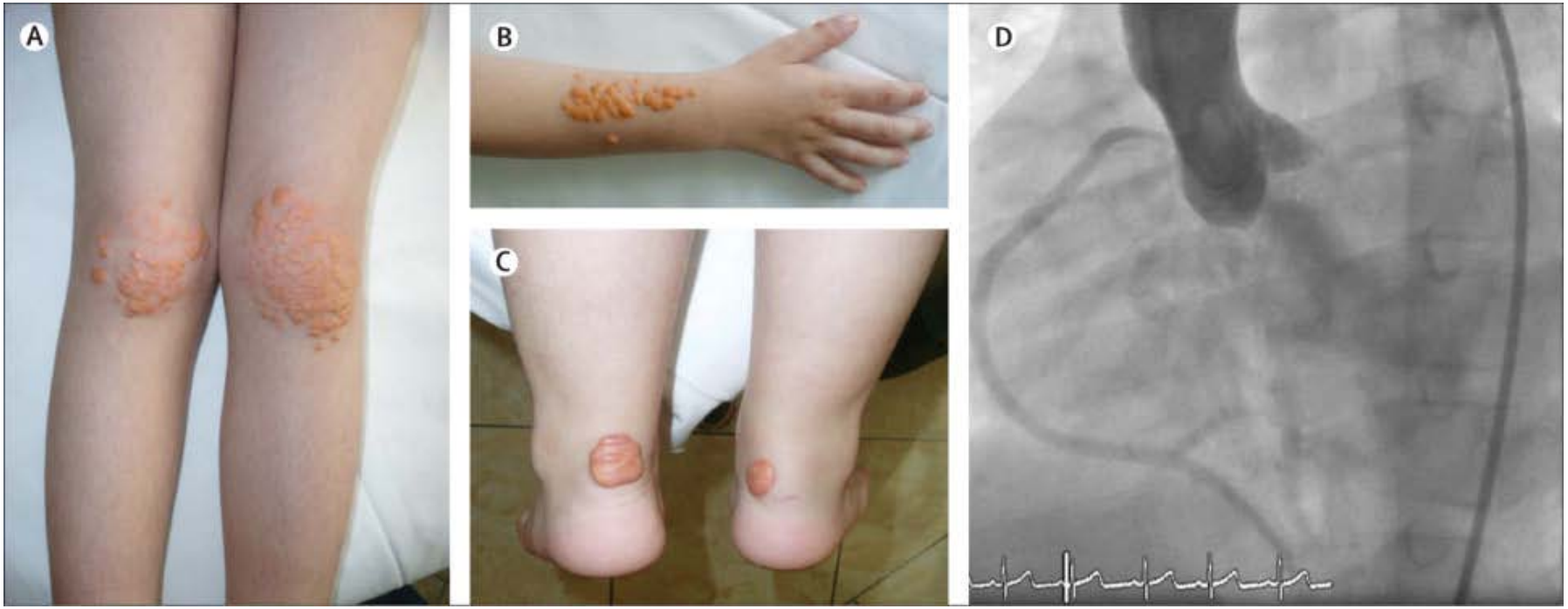
ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ

- **Ενήλικες**: Ισχυρή απόδειξη ότι τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο αθηρωμάτωσης
- **Διαταραχές των λιπιδίων**: Από τους πλέον σημαντικούς και τροποποιήσιμους παράγοντες που εμπλέκονται στην πρώιμη αθηρωμάτωση
- **Αλλαγές στον τρόπο ζωής:** Μεσογειακή διατροφή, φυσική δραστηριότητα και διακοπή βλαπτικών συνηθειών (κάπνισμα) συμβάλλουν στη μείωση του κινδύνου

Διαταραχές των λιπιδίων που ευθύνονται για αθηρωμάτωση

- Αύξηση non-HDL-C = LDL-C+VLDL+IDL+ Lp(α) /apo-B
- Οξείδωση LDL→ Φλεγμονή → Βλάβη του ενδοθηλίου των αρτηριών
- Μείωση HDL-C / apo-AI
- Αύξηση τριγλυκεριδίων

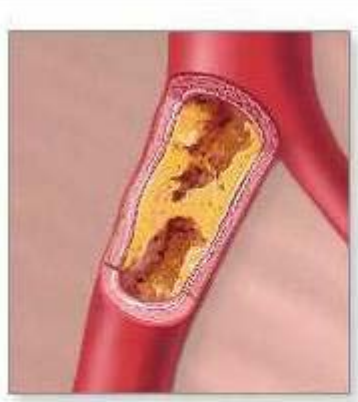


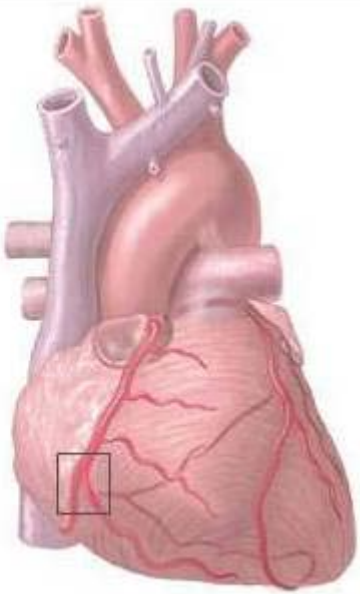


Familial Hypercholesterolemia (FH)

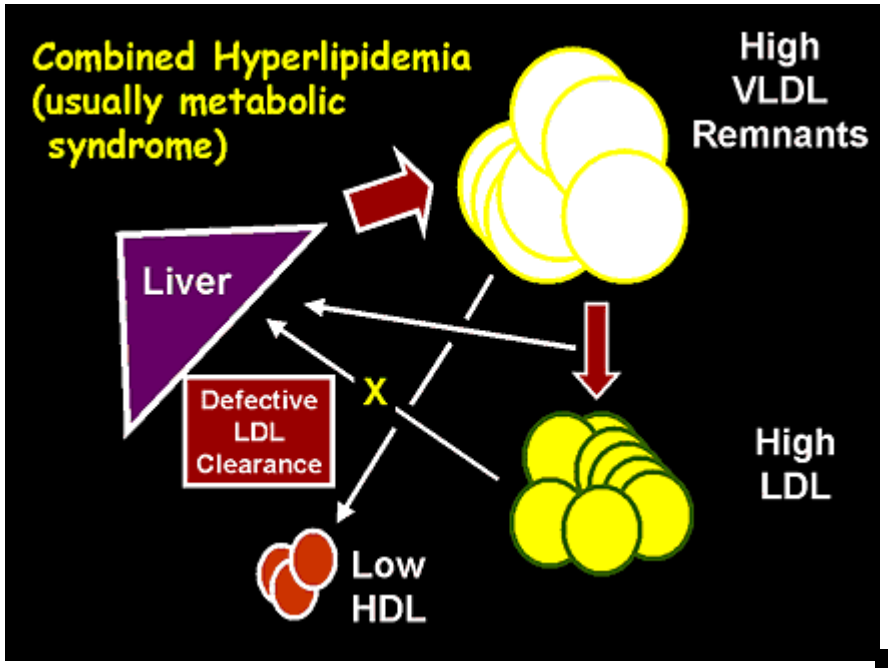
(type IIa hyperlipoproteinemia)

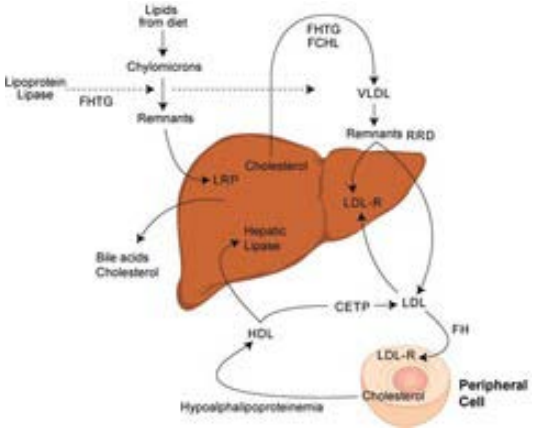
	heterozygotes	homozygotes
frequency	1 / 500	1 / 1,000,000
expression of apo-B,E receptor (LDL receptor)	40-50 %	0-5 %
increase in LDL cholesterol	2 ×	5 - 7 ×
onset of coronary artery disease	40 - 60 yrs	0 - 30 yrs
xanthomas, tendon & cutaneous	75 %	100 %

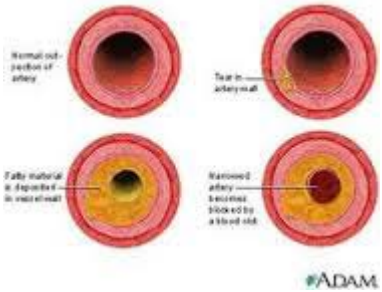




Blockage in right coronary artery







Management of Combined Hyperlipidemia (↑ VLDL + ↑ LDL)

- Increased risk for CHD
- Treat elevated LDL
  - Statins
- Treat elevated VLDL
  - Fibrates or nicotinic acid
- Treat metabolic syndrome
  - Lifestyle changes (weight loss & ↑ exercise)
  - Treat other metabolic risk factors

Φιλοσοφία φαρμακευτικής θεραπείας υπερχοληστερολαιμίας στα παιδιά

- Η υπερχοληστερολαιμία υπεύθυνη για 30-50% περιπτώσεων καρδιαγγειακής νόσου
- Οδηγεί σε εναποθέσεις LDL στα τοιχώματα των αρτηριών και πρώιμη συνοδό φλεγμονή η οποία καταλήγει στην αθηρωμάτωση

- Μείωση επιπέδων LDL-C πολύ σημαντική, ιδιαίτερα εάν επιτευχθεί από την παιδική ηλικία

- Μόνη της η διαιτητική αγωγή ανεπαρκής στις σοβαρές μορφές υπερχοληστερολαιμίας

Γιατί πρέπει να θεραπεύουμε τα παιδιά και τους εφήβους με δυσλιπιδαιμία;

Διότι:

1. Ο κίνδυνος πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου είναι αυξημένος σε περιπτώσεις δυσλιπιδαιμίας με βεβαρημένο οικογενειακό ιστορικό
2. Η αθηρωματική διεργασία αρχίζει στην παιδική και εφηβική ηλικία
3. Οι αγγειακές βλάβες είναι αναστρέψιμες και ανάλογες των επιπέδων της χοληστερόλης

Στόχος: Επίτευξη ασφαλών επιπέδων LDL-C

Ενδείξεις φαρμακευτικής θεραπείας υπερχοληστερολαιμίας

Παιδιά >8- 10 ετών και εφόσον μετά από επαρκή δίαιτα τουλάχιστον 6-12 μηνών:

- HeFH με LDL-C > 190 mg/dl -ή-
- LDL-C: 160-189 mg/dl σε παιδιά /εφήβους με:
- ✓ θετικό οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου –ή-
- ✓ 1 παράγοντα κινδύνου μεγάλης σοβαρότητας

≥ 2 παράγοντες κινδύνου μέτριας σοβαρότητας

- ✓ LDL-C : 130-159 mg/dl σε παιδιά /εφήβους με
- ✓ σακχαρώδη διαβήτη
- ✓ 2 παράγοντες κινδύνου μεγάλης σοβαρότητας
- ✓ 1 μεγάλης & 2 μέτριας σοβαρότητας παράγοντες κινδύνου

Παράγοντες κινδύνου μεγάλης σοβαρότητας και σοβαρή συν-νοσηρότητα που συνυπολογίζονται στη θεραπεία

- Οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου σε συγγενή / συγγενείς πρώτου ή δεύτερου βαθμού:

✓ *Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου / στηθάγχη*

✓ *Αγγειογραφικά διαπιστωμένη στεφανιαία νόσος*

✓ *Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος σε ηλικία <55 ετών (άνδρες) ή <65 ετών (γυναίκες)*

- Αρτηριακή υπέρταση που χρήζει φαρμακευτικής αγωγής (≥99^{η} ΕΘ + 5 mmHg)
- Κάπνισμα
- ΔΜΣ (BMI) ≥97^{η} ΕΘ για ηλικία και φύλο
- Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 & 2
- Χρόνια νεφρική νόσος / ΧΝΑ τελικού σταδίου/μεταμόσχευση νεφρού
- Μεταμόσχευση καρδιάς
- Νόσος Kawasaki με στεφανιαία ανευρύσματα

Παράγοντες κινδύνου μέτριας σοβαρότητας και αντίστοιχη συν-νοσηρότητα που συνυπολογίζονται στη θεραπεία

- Νόσος Kawasaki με υποστραφέντα στεφανιαία ανευρύσματα
- Χρόνιες φλεγμονώδεις νόσοι, όπως:
  - Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
  - Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα
- HIV λοίμωξη
- Νεφρωσικό σύνδρομο
- Αρτηριακή υπέρταση που δεν απαιτεί φαρμακευτική αγωγή
- HDL-C <40 mg/dl
- BMI ≥ 95^{η} & <97^{η} ΕΘ

Φαρμακευτική θεραπεία υπερχοληστερολαιμίας

Οι ***στατίνες***

- ✓ Φάρμακα πρώτης εκλογής σε παιδιά με αυξημένη LDL-C ή αυξημένη non-HDL-C
- ✓ Ασφαλείς και αποτελεσματικές
- ✓ Εγκεκριμένες από ηλικίας > 10 ετών (η πραβαστατίνη από 8 ετών)
- ✓ Σημαντική ελάττωση επιπέδων LDL-C (μέχρι και 60%)
- ✓ Αντιφλεγμονώδης δράση

Κατευθυντήριες οδηγίες για τη χορήγηση στατινών σε παιδιά και εφήβους με δυσλιπιδαιμία: έναρξη & τιτλοποίηση-1

- Έναρξη με τη χαμηλότερη δόση
- Επί μη επιτεύξεως στόχου διπλασιασμός δόσης και επανέλεγχος σε 4-6 εβδομάδες
- Σταδιακή αύξηση δόσης έως επιτεύξεως στόχου ή εμφανίσεως τοξικότητας
- Επί επιτεύξεως στόχου και απουσίας ανεπιθύμητων ενεργειών → επανέλεγχος σε 3 & 6 μήνες
- Επιθυμητός στόχος LDL-C < 130 mg/dl
- Ιδανικός στόχος LDL-C < 110 mg/dl
- Χορήγηση κάθε βράδυ

Κατευθυντήριες οδηγίες για τη χορήγηση στατινών σε παιδιά και εφήβους με δυσλιπιδαιμία: έναρξη & τιτλοποίηση-2

- Μέτρηση SGOT, SGPT & CPK προ και 4-6 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας
- Εάν CPK >10 φορές και SGOT, SGPT > 3 φορές των ανώτερων φυσιολογικών ορίων → διακοπή φαρμάκου
- Προτροπή παιδιού για αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών
- Στα κορίτσια προτιμότερη η έναρξη χορήγησής τους, μετά την έναρξη της εμμήνου ρύσεως (όχι δεσμευτικό)
- Συμβουλή στις έφηβες για κατάλληλη αντισύλληψη
- Ενημέρωση για αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα

Άλλα φάρμακα τα οποία έχουν λάβει άδεια από το FDA για χορήγηση σε παιδιά > 10 ετών με πολύ αυξημένα επίπεδα LDL-C

- Εζετιμίμπη

- Κολεσεβελάμη

- ***Εναλλακτική μη φαρμακευτική αγωγή:***

✓ *Φυτικές στανόλες (20 g/ημέρα)* → *ελάττωση LDL-C 5,4-7,5%, ουδεμία δράση σε HDL-C και τριγλυκερίδια*

Αντιμετώπιση υπερτριγλυκεριδαιμίας σε παιδιά και εφήβους

- Αλλαγές στον τρόπο ζωής & ρύθμιση βάρους σώματος
- Αν TG νηστείας ≥ 500 mg/dl:

✓ *ω-3 λιπαρά οξέα*

✓ *φιμπράτη*

✓ *άλλο φάρμακο*

- Αν TG νηστείας 200- 500 mg/dl μετά από 6-12 μήνες αλλαγής στον τρόπο ζωής: *ω-3 λιπαρά οξέα*
- Αν TG νηστείας 100- 200 mg/dl (<10 ετών) ή 130-200 mg/dl (>10 ετών), μετά από 6-12 μήνες αλλαγών στον τρόπο ζωής: *αύξηση των ω-3 λιπαρών οξέων διατροφής*

Αντιμετώπιση παιδιών και εφήβων με χαμηλά επίπεδα HDL-C

- Δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες
- Γενικώς συνιστώνται

✓ *τροφές πλούσιες σε ω-3 λιπαρά οξέα*

✓ *άθληση*

✓ *απώλεια βάρους*

✓ *αντιμετώπιση τυχόν συνυπάρχουσας υπερτριγλυκεριδαιμίας*

✓ *ενίοτε συμπληρωματική χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων*

Δίαιτα σταδίου 1

Cardiovascular Health Integrated Lifestyle Diet (CHILD 1)

- **6-12 μηνών** : Κανένας περιορισμός λίπους
- **12-24 μηνών:**

✓ *Γάλα με λιπαρά 2%*
✓ *Λίπος: 30% συνόλου θερμίδων*
✓ *Κορεσμένο λίπος: 8-10% συνόλου θερμίδων*
✓ *Μονο-& πολυ-ακόρεστο λίπος: 20% συνόλου θερμίδων*
✓ *Χοληστερόλη <300 mg/24ωρο*
✓ *Αποφυγή trans-λιπαρών & Na*
✓ *Τροφή πλούσια σε λαχανικά, φρούτα, φυτικές ίνες*

- **2-21 ετών:**

✓ Γάλα χωρίς λιπαρά
✓ *Λίπος: 25-30% συνόλου θερμίδων*
✓ *Κορεσμένο λίπος: 8-10% συνόλου θερμίδων*
✓ *Μονο-& πολυ-ακόρεστο λίπος: 20% συνόλου θερμίδων*
✓ *Χοληστερόλη <300 mg/24ωρο*
✓ *Αποφυγή trans-λιπαρών & Na*
✓ *Φυτικές ίνες →* *2-10 ετών: ηλικία σε έτη+5 g/ημέρα*
11-21 ετών: 14 g/1000 kcal

ΕΠΑΡΚΗΣ ΕΝΥΔΑΤΩΣΗ

Δίαιτα σταδίου 2 για αυξημένη LDL-C

Cardiovascular Health Integrated Lifestyle Diet (CHILD 2)

2-21 ετών

- ✓ *Όχι χυμοί που περιέχουν ζάχαρη*
- ✓ *Λίπος: 25-30% συνόλου θερμίδων*
- ✓ *Κορεσμένο λίπος: ≤7% συνόλου θερμίδων*
- ✓ *Μονοακόρεστο λίπος~10% συνόλου θερμίδων*
- ✓ *Χοληστερόλη <200 mg/24ωρο*
- ✓ *Αποφυγή trans-λιπαρών*
- ✓ *Φυτικές στερόλες/στανόλες έως 2 g/24ωρο σε παιδιά με οικογενή υπερχοληστερολαιμία >2 ετών*
- ✓ *Ψύλλιο (υδατοδιαλυτή φυτική ίνα) σε δόση*
  - *6 g/24ωρο σε παιδιά 2-12 ετών*
  - *12 g/24ωρο σε παιδιά ≥12 ετών*

- ***ΑΣΚΗΣΗ ΤΟΥΛΑΧΙΣΤΟΝ 1 ΩΡΑ ΗΜΕΡΗΣΙΩΣ***
- ***ΑΠΟΦΥΓΗ ΤΗΛΕΟΡΑΣΗΣ, ΗΛ. ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΗ Κ.ΛΠ. (ΟΧΙ >2 ΩΡΕΣ /24ΩΡΟ)***
- ***ΕΠΑΡΚΗΣ ΕΝΥΔΑΤΩΣΗ***

Δίαιτα σταδίου 2 για αυξημένη non-HDL-C ή υπερτριγλυκεριδαιμία

Cardiovascular Health Integrated Lifestyle Diet (CHILD 2)

2-21 ετών

- ✓ *Όχι χυμοί που περιέχουν ζάχαρη*
- ✓ *Λίπος: 25-30% συνόλου θερμίδων*
- ✓ *Κορεσμένο λίπος: ≤7% συνόλου θερμίδων*
- ✓ *Μονοακόρεστο λίπος~10% συνόλου θερμίδων*
- ✓ *Χοληστερόλη <200 mg/24ωρο*
- ✓ *Αποφυγή trans-λιπαρών*
- ✓ *Αντικατάσταση απλών σακχάρων από σύμπλοκους υδατάνθρακες*
- ✓ *Αυξημένη κατανάλωση ψαριών (ω-3 λιπαρά)*