



Παιδοκαρδιολογία

Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία:

Προληπτικός Έλεγχος Και Δυνατότητες

Παρεμβάσεων

Κωνσταντίνος Τούτουζας

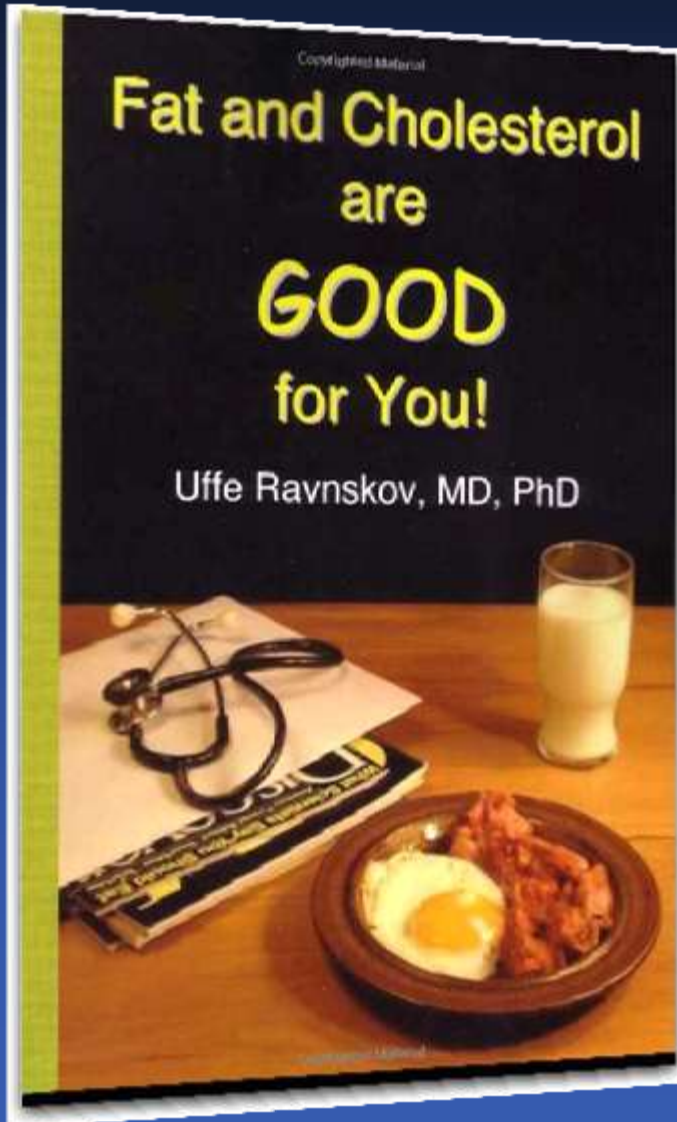
Α Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική,

Ιπποκράτειο Νοσοκομείο





Ο Σύνθετος Ρόλος Της Χοληστερόλης

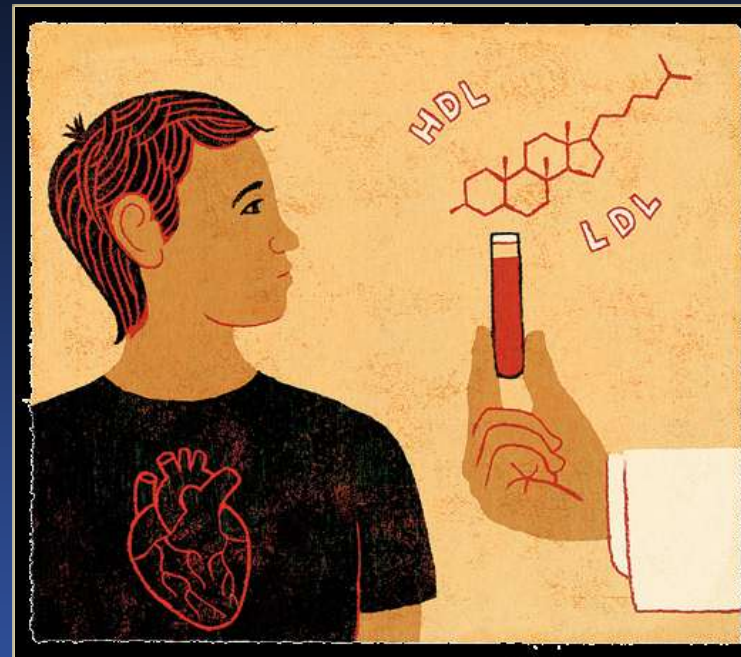


- Υπεισέρχεται στην ανάπτυξη νευρικών συνδέσμων του ΚΝΣ σε βρέφη και παιδιά.
- Αποτελεί απαραίτητο δομικό συστατικό των κυτταρικών μεμβρανών .
- Είναι πρόδρομη ουσία για την σύνθεση βιταμινών, στεροειδών ορμονών και χολικών αλάτων.
- Αποτελεί συμπυκνωμένη πηγή ενέργειας.



Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία

- Ορισμός
- Πρόγνωση
- Γενετική
- Προληπτικός Έλεγχος
- Διάγνωση
- Γονιδιακός Έλεγχος
- Θεραπευτικοί Στόχοι και Κλινικό Όφελος





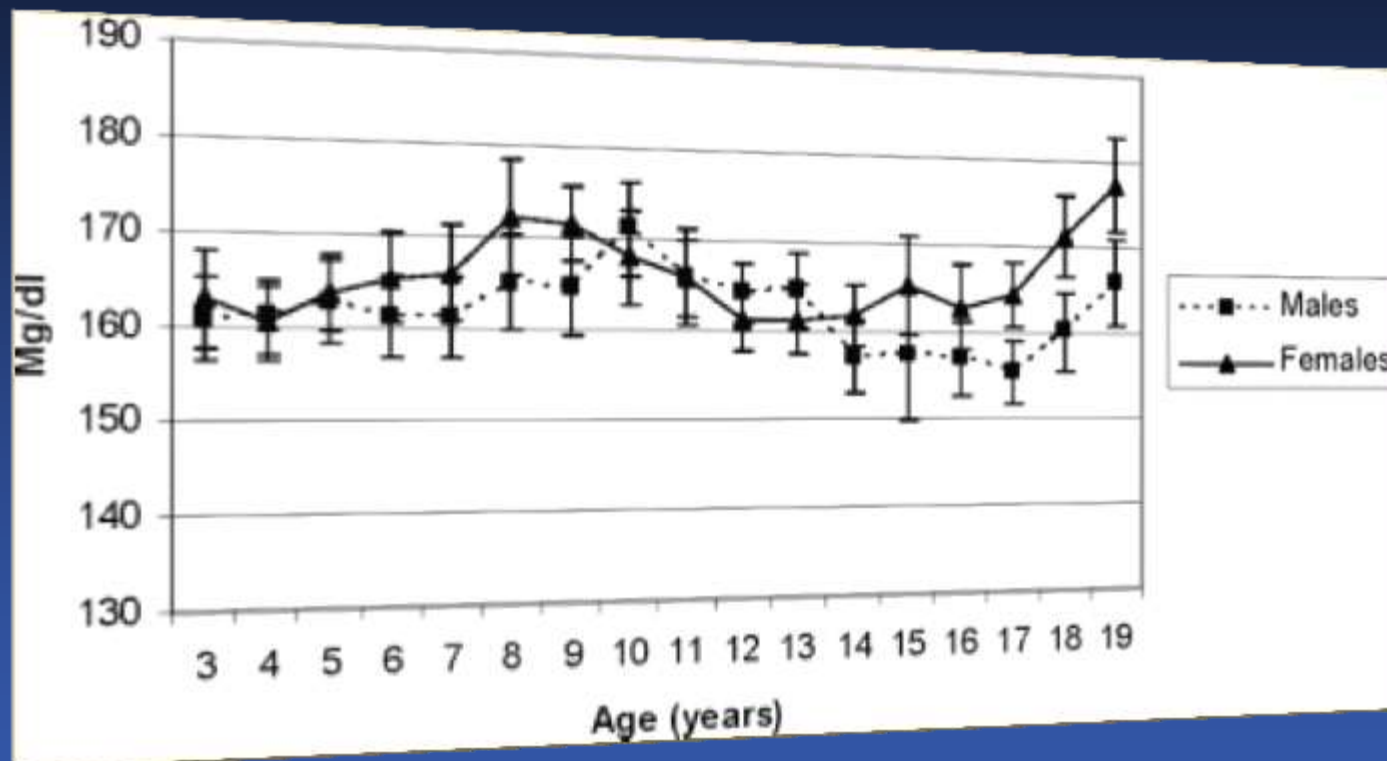
Δυσλιπιδαιμία- Εργαστηριακή Αξιολόγηση Απολιποπρωτεϊνών

	Acceptable	Borderline High	High
<u>Children and Adolescents[†]</u>			
Total Cholesterol	<170	170–199	≥200
LDL Cholesterol	<110	110–129	≥130
Non-HDL Cholesterol	<120	120–144	≥145
<u>Young Adults[‡]</u>			
Total Cholesterol	<190	190–224	≥225
LDL Cholesterol	<120	120–159	≥160
Non-HDL Cholesterol	<150	150–189	≥190

Daniels et al, *Journal of Clinical Lipidology*:2011; 5, S30–S37



Φυσιολογική Διακύμανση της Συγκέντρωσης Ολικής Χοληστερόλης Βάση Ηλικίας



Διακύμανση στη μέση τιμή των επιπέδων ολικής χοληστερόλης σε παιδιά και νέους
(ηλικία 3-9 ετών) [NHANES Survey 1999-2004](#)

Ford et al Circulation. 2009;119:1108-1115



Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία

- Κληρονομική νοσολογική οντότητα όπου παρατηρείται συσσώρευση της LDL λόγω γενετικής εξαλλαγής
- Κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα
- Αυξημένη επίπτωση πρώιμης και επιταχυνόμενης αθηρωματικής νόσου



Ομόζυγος Μορφή

- Ολική Χοληστερόλη > 500-600 mg/dL
- Επίπτωση: 1/1.000.000 γενικού πληθυσμού
- Σημεία αγγειακής νόσου πριν την εφηβική ηλικία
- Θάνατος σε ηλικία < 30 ετών
- Χαμηλή ανταπόκριση σε φαρμακευτική αγωγή

Ετερόζυγος Μορφή

- Ολική Χοληστερόλη > 270-500 mg/dL
- Επίπτωση: 1/500 γενικού πληθυσμού
- ~50% των ασθενών παρουσιάζουν καρδιαγγειακό σύμβαμα σε ηλικία < 50 ετών
- Μόνο ~15% ασθενών είναι ελεύθεροι συμβαμάτων στην ηλικία των 65 ετών



Frederickson Classification

<i>Phenotype</i>	<i>Lipoprotein</i>	<i>Lipid</i>	<i>Familial Disorder</i>	<i>Genetic Etiology</i>	<i>Secondary Causes</i>
Type I	Chylomicron	TG	Chylomicronemia	LPL or Apo CII deficiency	Systemic lupus Monoclonal gammopathy
Type IIa	LDL	Chol	Familial hypercholesterolemia Familial defective apoB Familial combined hyperlipidemia	LDL receptor mutation Apo B-100 mutation	Hypothyroidism Cushing's syndrome Glucocorticoids Nephrotic syndrome Anorexia nervosa Hepatoma Obstructive liver disease Obesity
Type IIb	LDL VLDL	Chol TG	Familial combined hyperlipidemia	Unknown	Cushing's syndrome Glucocorticoids Nephrotic syndrome Growth hormone deficiency Obesity
Type III	β -VLDL	TG Chol	Familial dysbeta-lipoproteinemia	?Apo E2/E2?	Hypothyroidism Monoclonal gammopathy Obesity
Type IV	VLDL	TG	Familial hypertriglyceridemia Familial combined hyperlipidemia	Unknown	Diabetes mellitus Von Gierke's disease Acromegaly Hepatitis Alcohol Uremia Lipodystrophy Estrogen Pregnancy Diuretics β -Blockers Obesity
Type V	Chylomicron VLDL	TG	Severe hypertriglyceridemia	Unknown	See Type IV



Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία

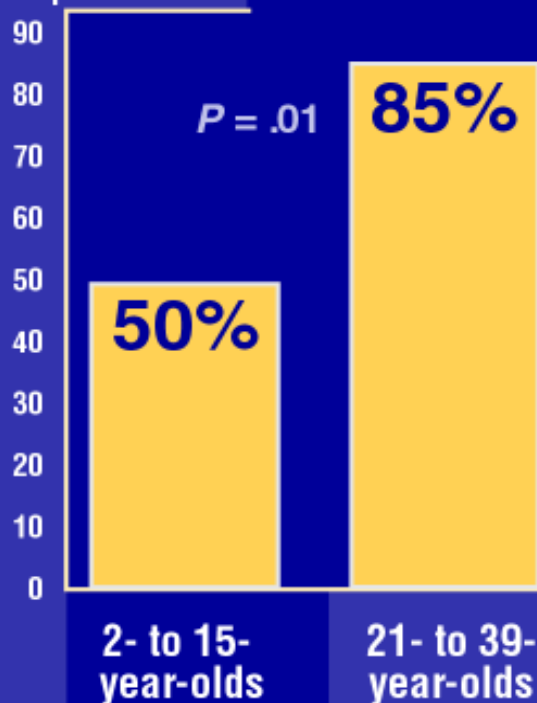
- Ορισμός
- Πρόγνωση
- Γενετική
- Επιδημιολογικός Επάρχους
- Διάγνωση
- Γονιδιακός Έλεγχος
- Θεραπευτικοί Στόχοι και Κλινικό Όφελος



Εξέλιξη της Αθηρωμάτωσης

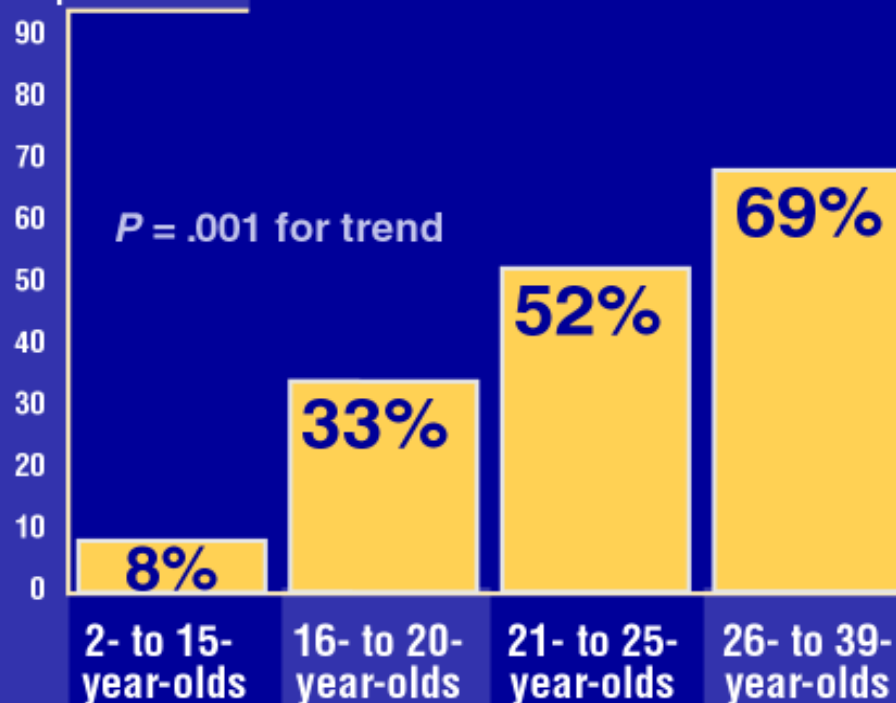
Presence of coronary fatty streaks

% of patients



Presence of coronary atheromas

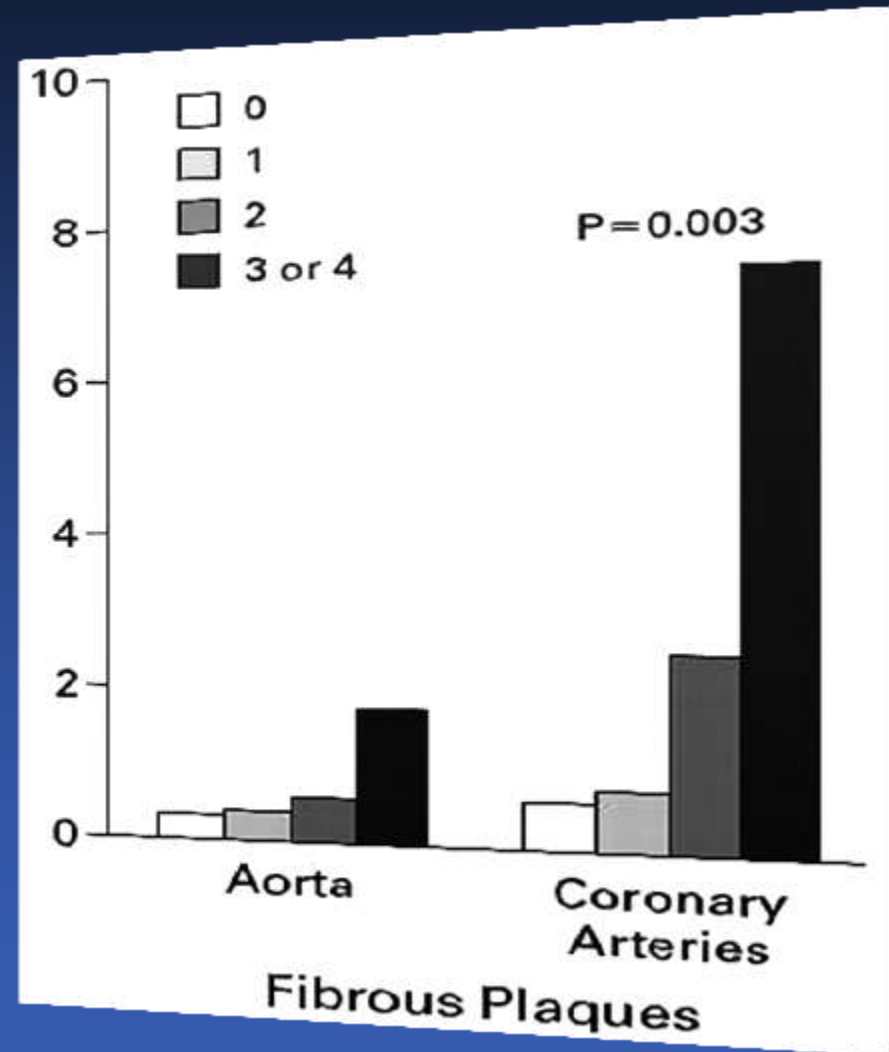
% of patients





Παράγοντες Κινδύνου και Αθηρωμάτωση

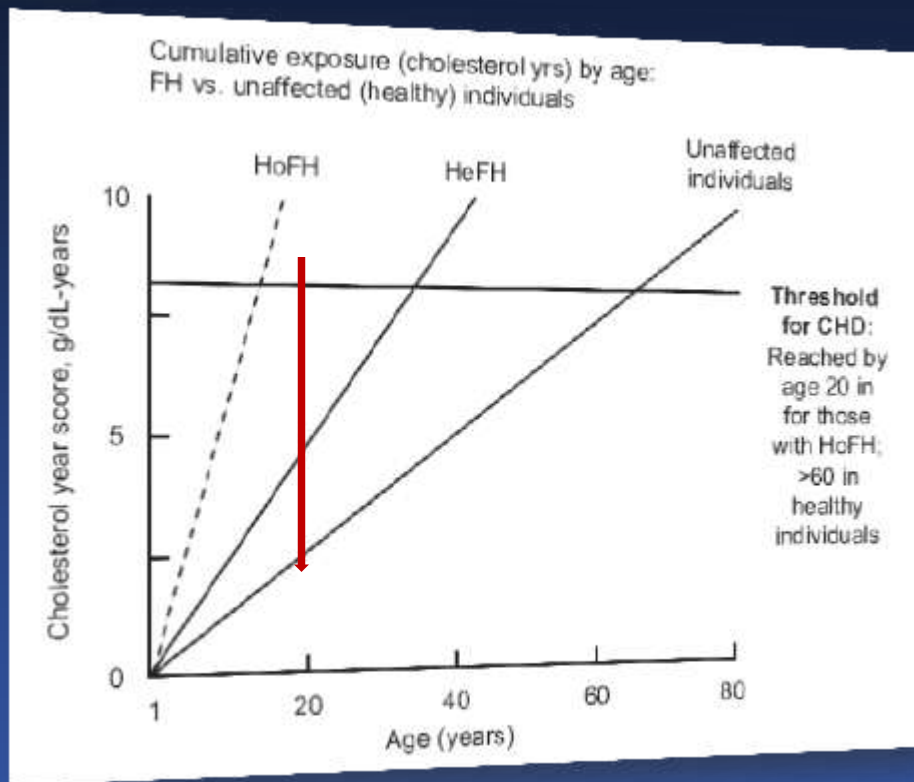
- Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αποτελεί την πλέον πρώιμη βλάβη της αθηρωμάτωσης
- Η έκταση της αθηρωματικής νόσου σχετίζεται με τα επίπεδα:
 - Ολικής Χοληστερόλης
 - LDL Χοληστερόλης
 - TG
 - Αρτηριακής Πίεσης



Berenson et al, Bogalusa Heart Study. N Engl J Med, 1998



Πορεία Νόσου σε FH



Η εκδήλωση στεφανιαίας νόσου σχετίζεται με τα επίπεδα LDL χοληστερόλης και την ηλικία των ασθενών



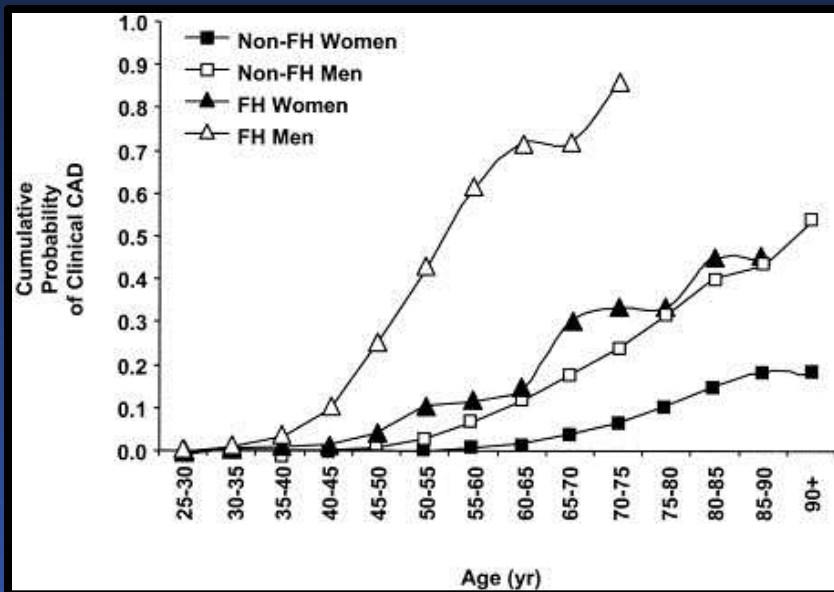
Δημιουργία λιπωδών γραμμώσεων σε αορτή παιδιού με ομόζυγο FH

Horton, et al. J Lipid Res. 2009;50:S175

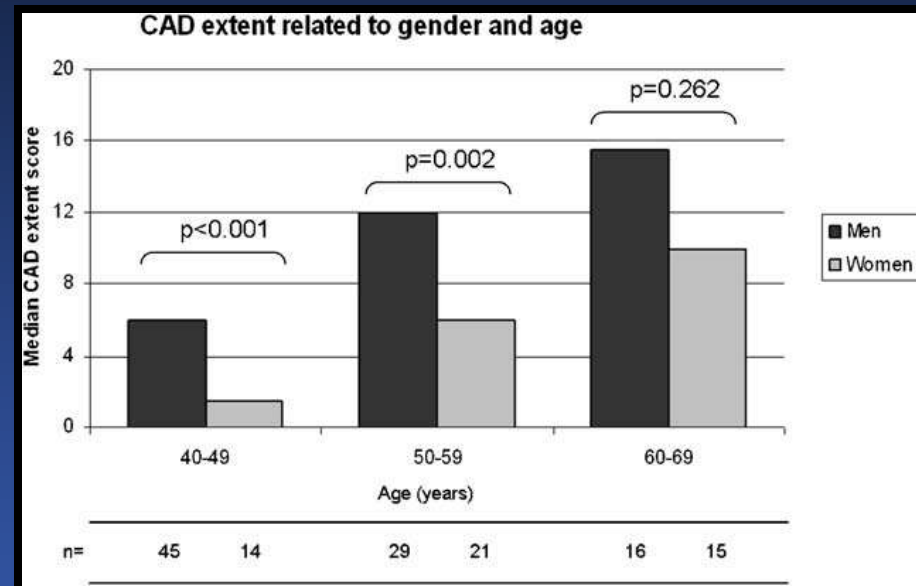
Heart. 2006;92:1701-1706



Επίπτωση και Έκταση Στεφανιαίας Νόσου σε FH



Οι άνδρες ασθενείς με FH έχουν υψηλότερη πιθανότητα εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου σε σχέση με τις γυναίκες



Η έκταση της στεφανιαίας νόσου σχετίζεται με την ηλικία και το φύλο σε ασθενείς με FH



ganyme
A BAXTER COMPANY

INHERITANCE CAN BE DEADLY

Raised yellowish
plaques on upper
or lower eyelids
(xanthelasma)

A lipid ring
around the cornea
(corneal arcus)

Fatty lumps
(xanthomas) in
the tendons of the
elbows, hands,
knees and feet

Chest pain (angina) or
other signs of coronary
artery disease may be
present at a young age



Your local lipid
specialist

Familial Hypercholesterolaemia (FH)
is an inherited genetic disorder that affects one in 500 people.
It manifests as high levels of LDL cholesterol, a major risk factor
in CV disease. Undiagnosed and untreated it can lead to premature
death. Fortunately it does show itself in other ways. If you see
these symptoms, please refer patients to your lipid specialist.

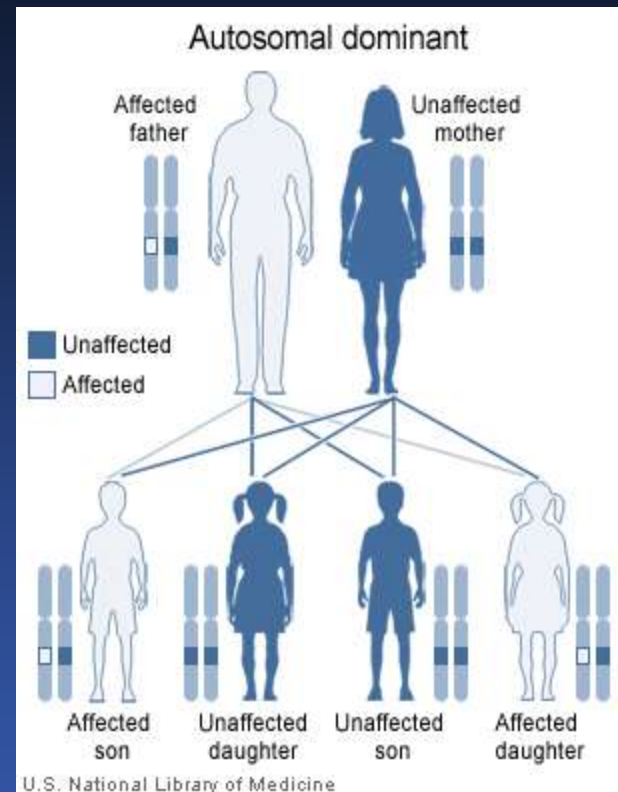


Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία

- Ορισμός
- Πρόγνωση
- Γενετική
 - Επιδημιολογικός Επαγώνος
- Διάγνωση
- Γονιδιακός Έλεγχος
- Θεραπευτικοί Στόχοι και Κλινικό Όφελος

Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία

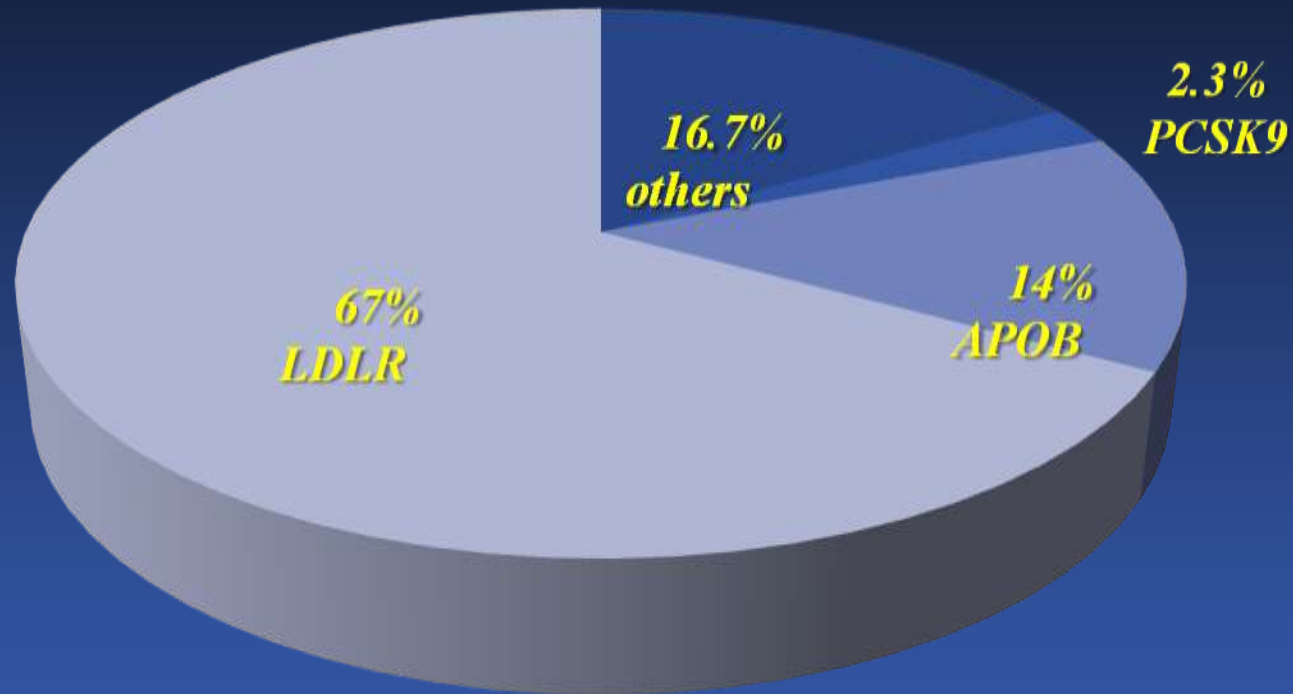
- Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία
 - Μετάλλαξη στο γονίδιο του **LDL** υποδοχέα
- Οικογενής Διαταραχή της ApoB-100
 - Μετάλλαξη στο γονίδιο της **APOB**
- Μονογονική Υπερχοληστερολαιμία
 - Μετάλλαξη στο γονίδιο του **PCSK9**



Gene	Mutation
<i>LDLR</i>	P664L, L458P, R329X, E207X, D200G, E80K, IVS3+1G>A, D461H, ΔG197, fs206, Q363X, W66G, V408M, D206E, C656R, K290RfsX20, C163Y, D461N
<i>APOB</i>	R3500Q
<i>PCSK9</i>	D374Y



Επίπτωση Γονιδιακών Μεταλλάξεων



- Στο 67% των ασθενών η νόσος οφείλεται σε μετάλλαξη του υποδοχέα της LDL χοληστερόλης
- Στο 16.7% των ασθενών δεν απομονώνεται το υπεύθυνο γονίδιο για την εκδήλωση της νόσου
- Ο αρνητικός γονιδιακός έλεγχος δεν αποκλείει τη νόσο



Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία

- Ορισμός
- Πρόγνωση
- Γενετική
- Προληπτικός Έλεγχος
- Διάγνωση
- Γονιδιακός Έλεγχος
- Θεραπευτικοί Στόχοι και Κλινικό Όφελος



Προληπτικός Έλεγχος σε Παιδιά

Screening

- Universal screening at age 9 to 11 years with a fasting lipid profile or nonfasting non-high-density lipoprotein (HDL) cholesterol measurement is recommended to identify all children with familial hypercholesterolemias (FH). This age identifies individuals at the potential onset of advanced atherosclerosis, and provides the best discrimination between those with and without inherited dyslipidemias by avoiding confounding due to changes in lipid levels associated with puberty.
- If a nonfasting non-HDL cholesterol concentration of ≥ 145 mg/dL is detected, then a fasting lipid profile should be performed.
- Screening should occur earlier (≥ 2 years of age) in the presence of a positive family history for hypercholesterolemia or premature coronary heart disease (CHD) or the presence of other major CHD risk factors.
- Identifying FH in someone with other major CHD risk factors is critical for risk stratification.
- Evaluation (history, physical examination, selected laboratory tests) of possible secondary causes of dyslipidemia should be performed. Secondary causes include hypothyroidism, nephrotic syndrome, and liver disease.



Ενδείξεις για Περαιτέρω Έλεγχο

Screening

Non-fasting non-HDL
cholesterol ≥ 145 mg/dL

→ Perform fasting lipid profile

Fasting LDL cholesterol
 ≥ 160 mg/dL or non-HDL
cholesterol ≥ 190 mg/dL

→ Suspect FH in patients
<20 years of age



Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία

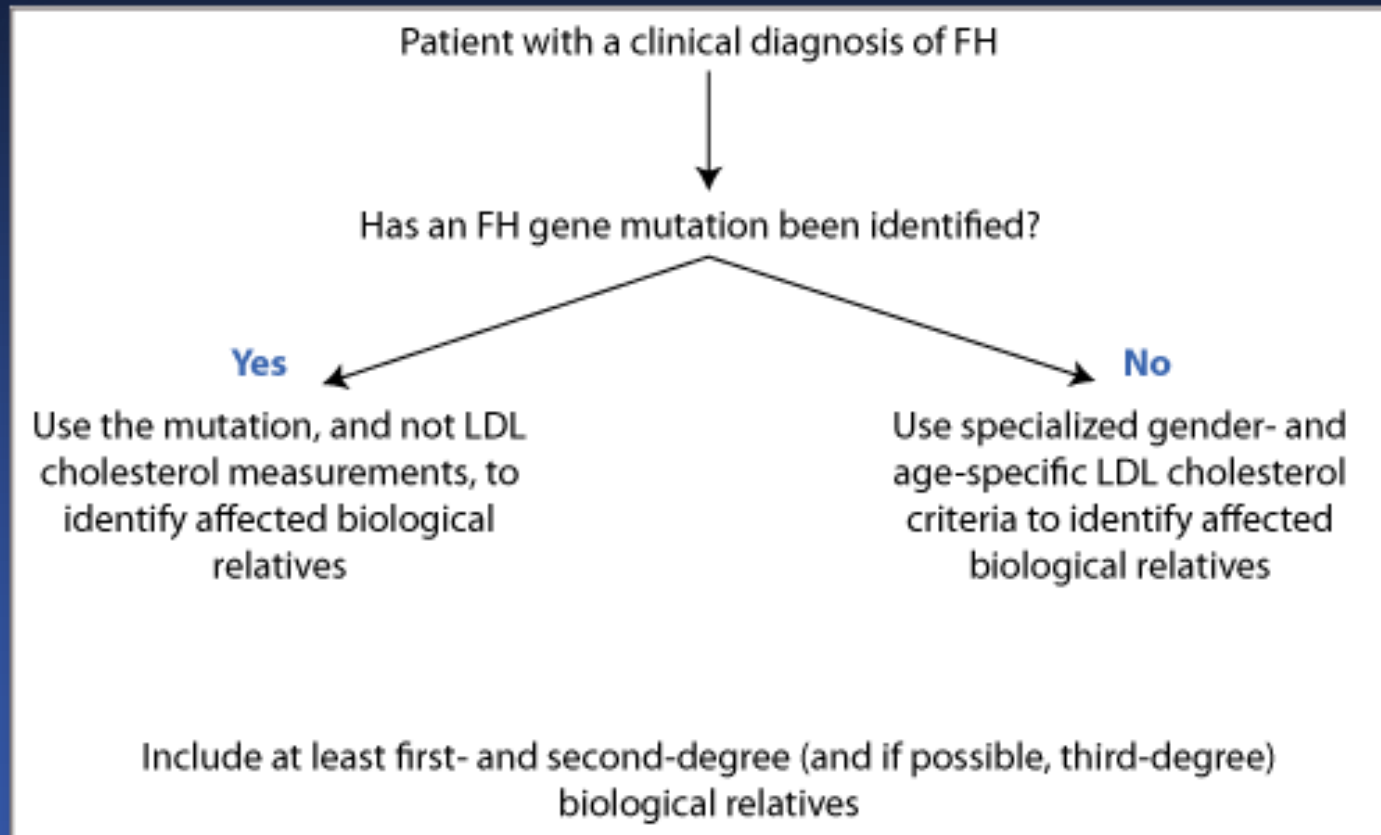
- Ορισμός
- Πρόγνωση
- Γενετική
- Επιδημιολογικός Επαγών
- Διάγνωση
- Γονιδιακός Έλεγχος
- Θεραπευτικοί Στόχοι και Κλινικό Όφελος



Δευτεροπαθή Αίτια FH

1. Pure elevated cholesterol
 - Nephrotic syndrome
 - Hypothyroidism, hypopituitarism, idiopathic hypercalcemia
 - Drugs: isotretinoin
 - Anorexia nervosa
2. Mixed dyslipidemia (hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia)
 - Diabetes type 1 and 2, metabolic syndrome, obesity, lipodystrophy
 - Drugs: antiretroviral therapy, anabolic steroid, oral contraception
 - Ketogenic diet, alcohol
 - Chronic liver and renal disease
 - Pregnancy
 - Turner syndrome, Klinefelter's syndrome
 - Cancer survivor, burns, HIV, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis
 - Glycogenosis (type I), sphingolipidosis (Niemann-Pick)

Διάγνωση Όταν Υπάρχει Γνωστή Μετάλλαξη σε Γονίδιο





Κριτήρια Για Κλινική Διάγνωση

Box 1: Dutch Lipid Network clinical criteria for diagnosis of heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH)

Criteria	Points
1. Family history: a first-degree relative (a parent, offspring or sibling of the patient) with known	
a) Premature* coronary and vascular disease	1
b) Plasma LDL-C concentration > 95th percentile for age and sex	1
i) In an adult relative	2
ii) In a relative < 18 years of age	2
c) Tendon xanthomata or arcus cornealis	2
2. Clinical history: patient has premature*	1
a) Coronary artery disease	
b) Cerebral or peripheral vascular disease	6
3. Physical examination of the patient	4
a) Tendon xanthomata	
b) Arcus cornealis in a patient < 45 years of age	8
4. LDL-C levels in patient's blood, mmol/L	5
a) ≥ 8.5	3
b) 6.5-8.4	1
c) 5.0-6.4	
d) 4.0-4.9	8
5. DNA analysis showing a functional mutation in the LDLR or other HeFH-related gene	

Diagnosis	Total points
Definite HeFH	> 8
Probable HeFH	6-8
Possible HeFH	3-5

Note: LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol.
*If a male relative, ≤ 55 years of age; if a female relative, ≤ 60 years.

Box 2: Simon Broome Register criteria for diagnosis of heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH)

Criteria

- A A plasma cholesterol measurement of either:
 - Total cholesterol > 7.5 mmol/L (adult patient) or > 6.7 mmol/L (child aged < 16 yr)
 - Low-density lipoprotein > 4.9 mmol/L (adult patient) or > 4.0 mmol/L (child aged < 16 yr)
- B Tendon xanthomas in the patient or any of the patient's first- or second-degree relatives*
- C DNA-based evidence in the patient of mutation in LDLR or any other HeFH-related gene
- D Family history of myocardial infarction before the age of
 - 50 yr, in any first- or second-degree relative*
 - 60 yr, in any first-degree relative*
- E Family history of plasma total cholesterol measurements > 7.5 mmol/L in any first- or second-degree relative*

Diagnosis

Definite HeFH
Probable HeFH

Criteria required

A + B or C
A + D or A + E

*First-degree relation = parent, offspring or sibling; second-degree relation = grandparent, grandchild, nephew, niece or half-sibling.



Κριτήρια Για Κλινική Διάγνωση

TABLE 1. MED PED score for the diagnosis of familial hypercholesterolemia

Criteria	Points
LDL-C values	
>330 mg/dL	8
250-330 mg/dL	5
190-250 mg/dL	3
150-190 mg/dL	1
Personal history	
Premature coronary heart disease	2
Premature cerebral or peripheral vascular disease	1
Family history	
First degree relation with premature coronary heart disease	1
First degree relation with LDL-C>95 percentile	1
Children <18 years with LDL-C>95 percentile	2
Physical examination	
Presence of xanthomas	6
Presence of corneal arcus (<45 years)	4
Genetic tests	
Mutation of the LDL receptor gene	8

LDL-C indicates cholesterol bound to low density lipoproteins.

Total score obtained	Heterozygous FH
>8 points	Definite
6-8 points	Probable
3-5 points	Possible



Κριτήρια Κλινικής Διάγνωσης

Category	Description	LDL cholesterol (mg/dL) [†] by age		
		Age <20	Age 20–29	Age 30+
1	General population 95 th percentile	130	160	190
2	80% have FH in first-degree relatives [‡]	150	170	200
3	80% have FH in general population	190	220	260
4	99% have FH in general population	220	240	280
5	99.9% have FH in general population	240	260	300

Όταν δεν συνυπάρχει οικογενειακό ιστορικό υπερλιπιδαιμίας η διάγνωση τίθεται σε:

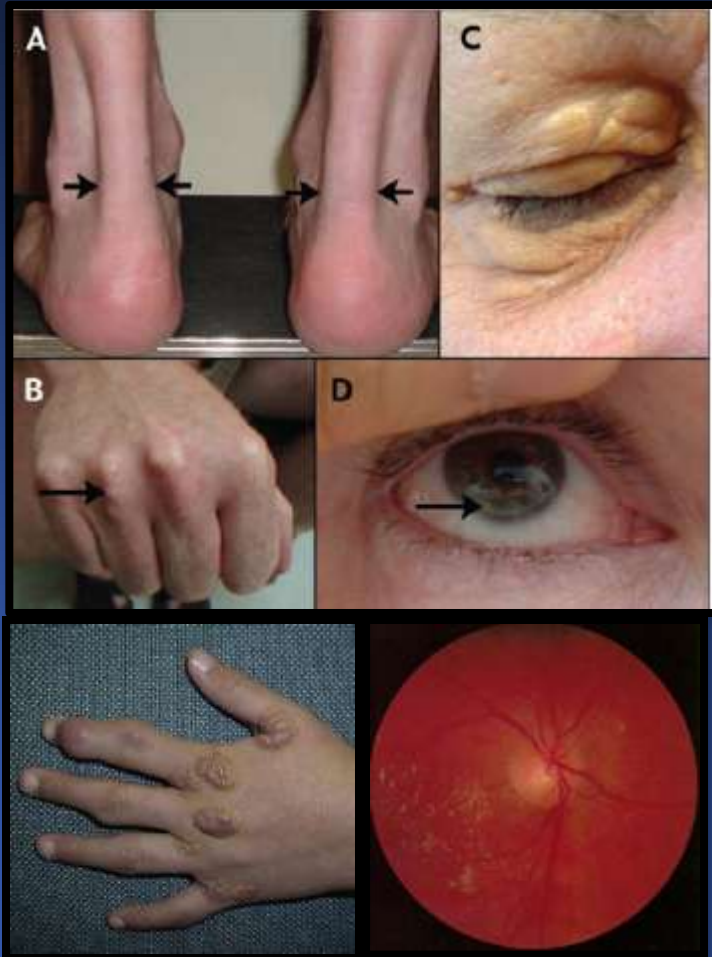
- Presence of a causal mutation for FH by DNA testing together with category 1 to 2 LDL cholesterol levels.
- Presence of a tendon xanthoma with category 2 LDL cholesterol levels.
- Patient age <20 years with category 5 LDL cholesterol levels (no requirement for multiple affected family members). Only *probable* diagnosis of FH is made in older persons with category 5 LDL cholesterol levels without additional family information.

Όταν συνυπάρχει οικογενειακό ιστορικό υπερλιπιδαιμίας η διάγνωση τίθεται σε:

- Category 4 LDL cholesterol levels in one family member together with category 2 cholesterol levels in a first-degree relative. Only a “probable” diagnosis of FH can be made for category 4 cholesterol levels without additional family information.
- Any two first-degree relatives with category 3 LDL cholesterol levels.
- First-degree relatives of a “definite” FH case with category 2 LDL cholesterol levels.



Κλινικά Σημεία



1. Τενόντια ξανθώματα (συσσώρευση ινών κολλαγόνου και αφρωδών κυττάρων)
 - εντόπιση σε αχίλλειο τένοντα, τένοντα της κνήμης, του αγκώνα, της ραχιαίας επιφάνειας των άκρων χειρών)
 - σε ομοζυγώτες εμφανίζονται σε παιδική ηλικία, σε ετεροζυγώτες σε ηλικία~20 ετών
 - το 75-86% των ασθενών εμφανίζει αυτό το κλινικό σημείο
 - χαρακτηριστικά σημεία της νόσου αλλά όχι παθογνωμονικά
2. Ξανθελάσματα (εναπόθεση χοληστερόλης στα βλέφαρα).
3. Γεροντότοξο -Arcus Cornile- (εναπόθεση χοληστερόλης στον κερατοειδή)

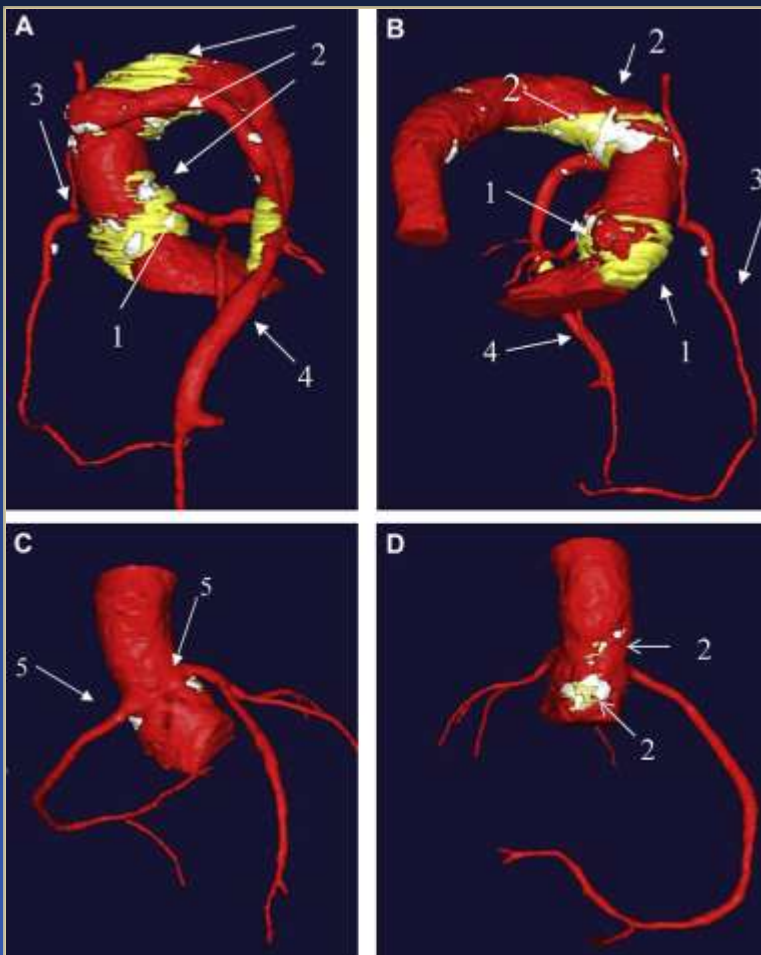
Yuan et al, CMAJ 2006;174:1124-9
Raal et al, Atherosclerosis.2012;223:262e268



Αξονική Τομογραφία 64-τομών σε Ομόζυγο FH

Ασθενής 1

Ασθενής 2



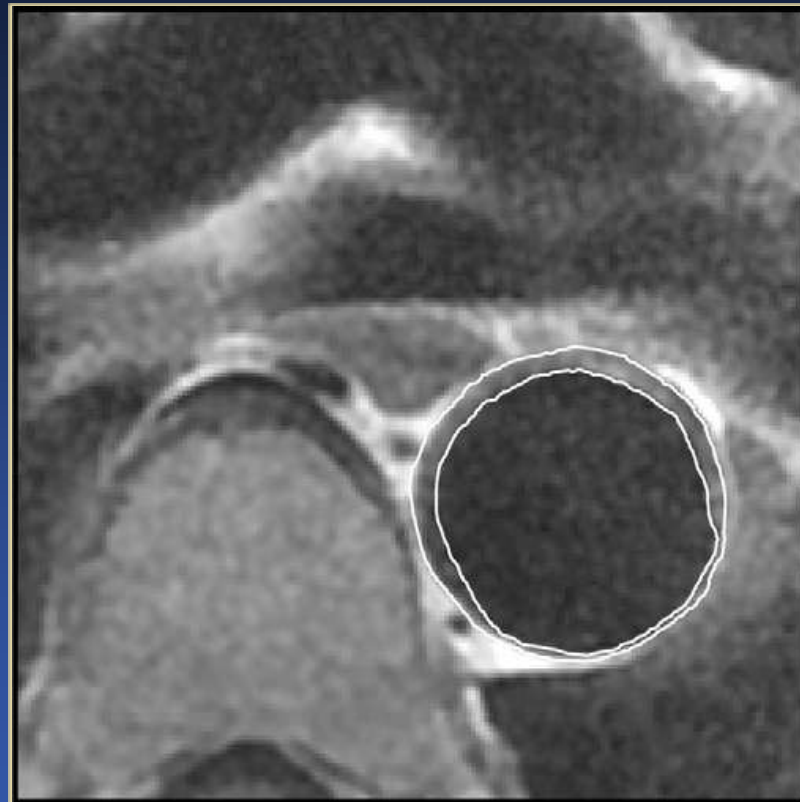
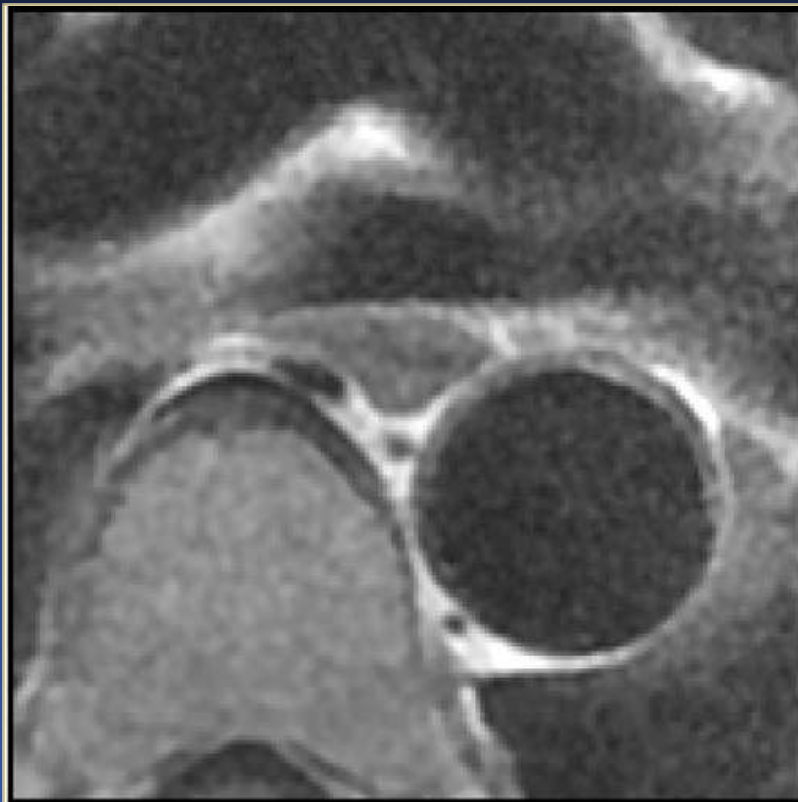
Οι ασβεστωμένες πλάκες απεικονίζονται με άσπρο χρώμα, ενώ οι λιπώδεις με κίτρινο χρώμα

Ασθενής 1: Ηλικίας 21 ετών που υποβλήθηκε σε CABG και αντικατάσταση AV σε ηλικία 15 ετών (Ομόζυγος FH)

Ασθενής 2: Ασυμπτωματικός ασθενής 15 ετών στον οποίο αναδεικνύονται πρώιμες βλάβες σε αορτή και στεφανιαία αγγεία.



MRI σε FH

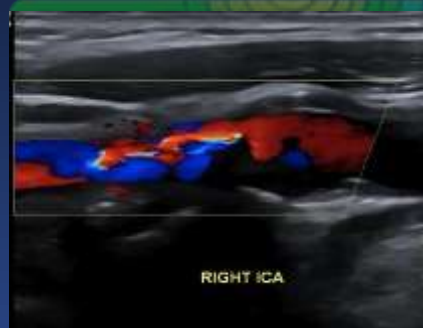


Εγκάρσιες τομές της κατιούσας θωρακικής αορτής σε ασυμπτωματικό ασθενή με FH όπου αναδεικνύεται η πάχυνση του έσω –μέσου χιτώνα.



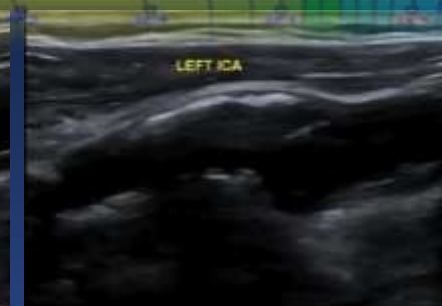
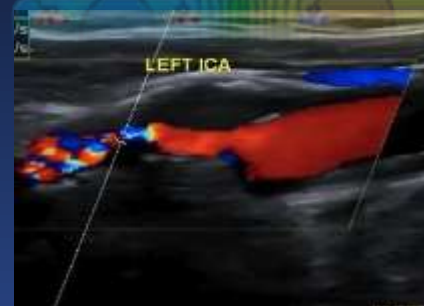
Ευάλωτη πλάκα - καρωτίδες

Μορφολογία καρωτιδικών πλακών και φλεγμονή

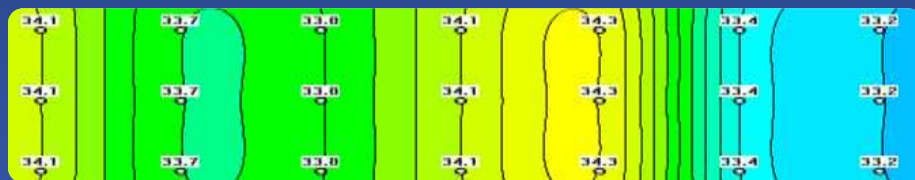


Ασβεστωμένη πλάκα με 85% στένωση.

$\Delta T: 0.5^{\circ}\text{C}$



Λιπώδης πλάκα με χαμηλή ένταση σήματος, που προκαλεί 80% στένωση στην αριστερή καρωτίδα. $\Delta T: 1.3^{\circ}\text{C}$



Μεικτής σύστασης αθηρωματική πλάκα που προκαλεί στένωση 75-80% στην αριστερή καρωτίδα. $\Delta T: 1.2^{\circ}\text{C}$

Toutouzas K et al, JACC, 2012 ;59(18):1645-53



Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία

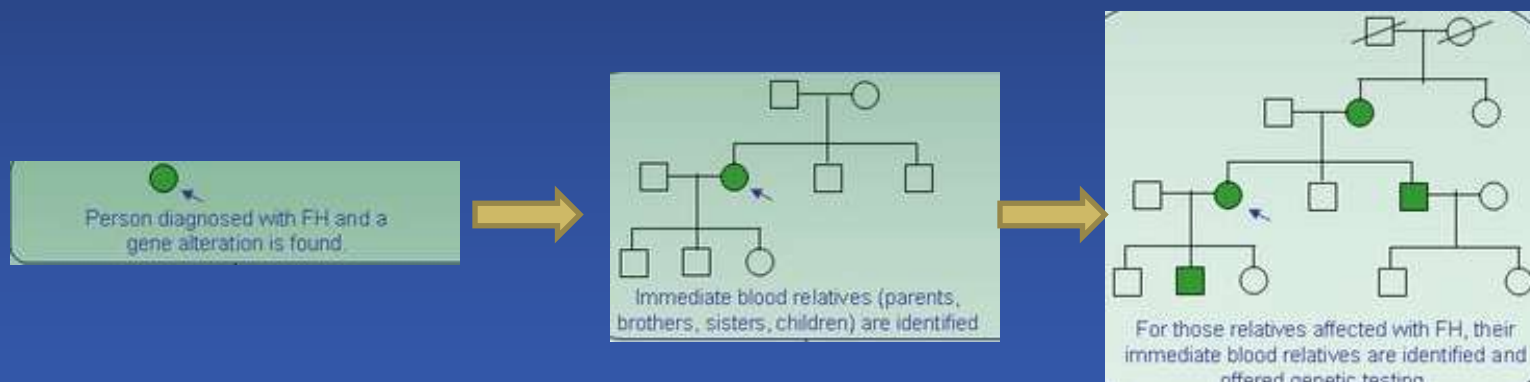
- Ορισμός
- Πρόγνωση
- Γενετική
- Επιδημιολογικός ρόλος
- Διάγνωση
- Γονιδιακός Έλεγχος
- Θεραπευτικοί Στόχοι και Κλινικό Όφελος



Έλεγχος Σε Μέλη Οικογενειών Με FH

Cascade Screening

- Cascade screening involves testing lipid levels in all first-degree relatives of diagnosed FH patients.
- As cascade screening proceeds, newly identified FH cases provide additional relatives who should be considered for screening.
- Cascade screening is the most cost-effective means of finding previously undiagnosed FH patients and is also cost-effective in terms of cost per year of life saved. General population screening of a young population (before age 16) is similarly cost-effective in terms of cost per year of life saved, given that effective cholesterol-lowering treatment is begun in all those identified.





Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία

- Ορισμός
- Πρόγνωση
- Γενετική
 - κληρονομικός χαρακτήρας
- Διάγνωση
- Γονιδιακός Έλεγχος
- Θεραπευτικοί Στόχοι και Κλινικό Όφελος



Συστάσεις Για Την Θεραπεία Ετερόζυγης FH

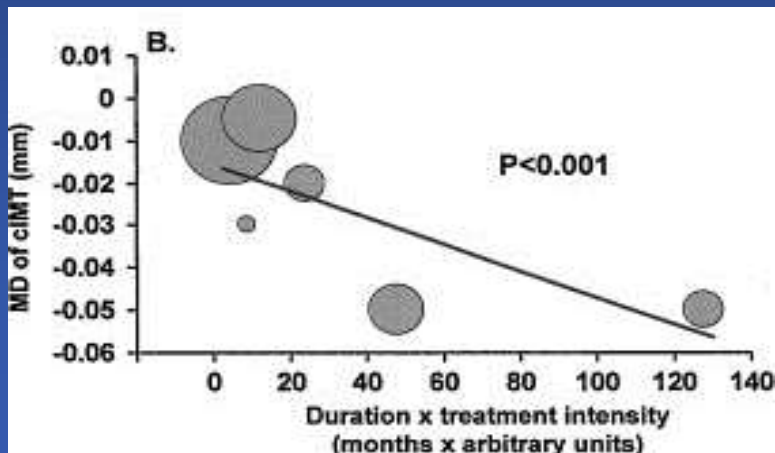
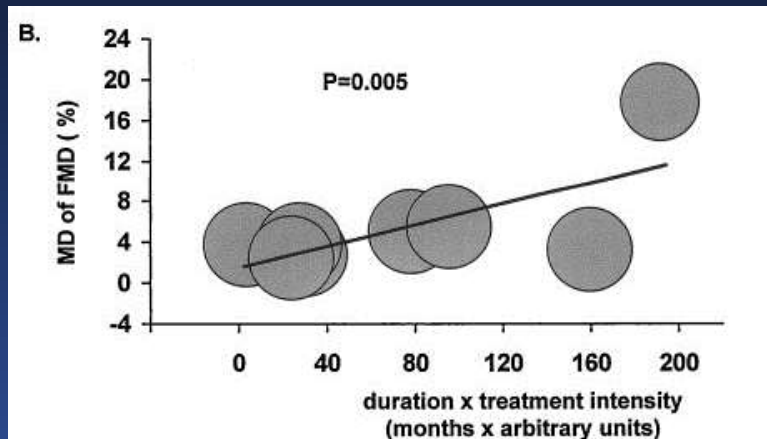
Ages	Indications	Treatments
≤2 years	All HeFH children	R/no active screening, no diet.
>2 years	All HeFH children	R/lifestyle, diet, no smoking, physical activity
10–14 years	Only HeFH children with LDL-C > 4 mmol/L (>160 mg/dL) despite effort of diet and one of the following conditions: - a proven mutation - or a familial premature CVD - or LDL-C > 5 mmol/L (>190 mg/dL) - or presence of disease at risk of CVD^a - or presence of several risk factors^b	R/prescribe statin to achieve a LDL-C reduction of at least 30%. If intolerance to statin, ezetimibe 10 mg/D
14–18 years	Same indications as above	R/titrate dosage of statin, change to more potent statin or add ezetimibe 10 mg/D (if intolerance to higher statin dosage), to target LDL-C < 3.4 mmol/L (<130 mg/dL).
>18 years	All HeFH patients	R/titrate dosage of statin, change to more potent statin or add ezetimibe (or nicotinic acid if high TG or low HDL-C) to target LDL-C < 2.5 mmol/L (<100 mg/dL).



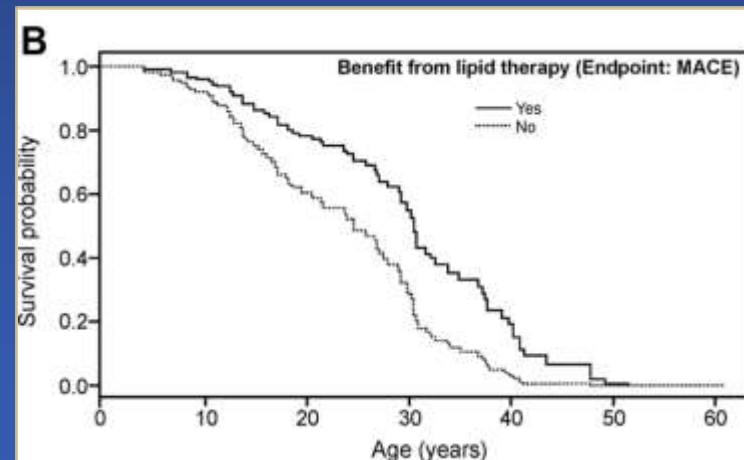
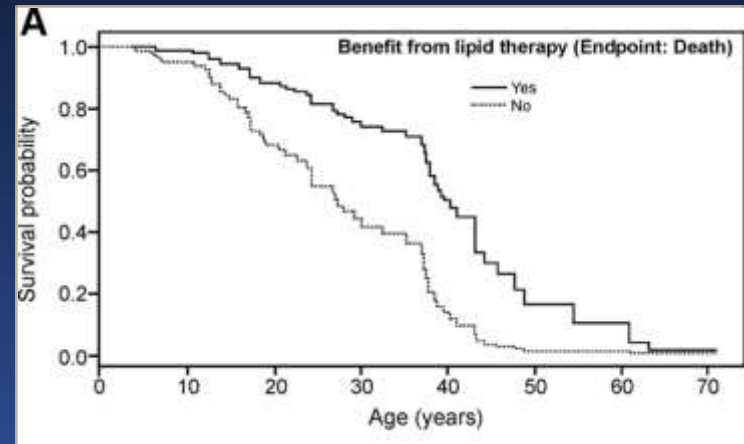


Ευεργετική Επίδραση Στατινών

Στην Αγγειακή Νόσο



Στην Κλινική έκβαση

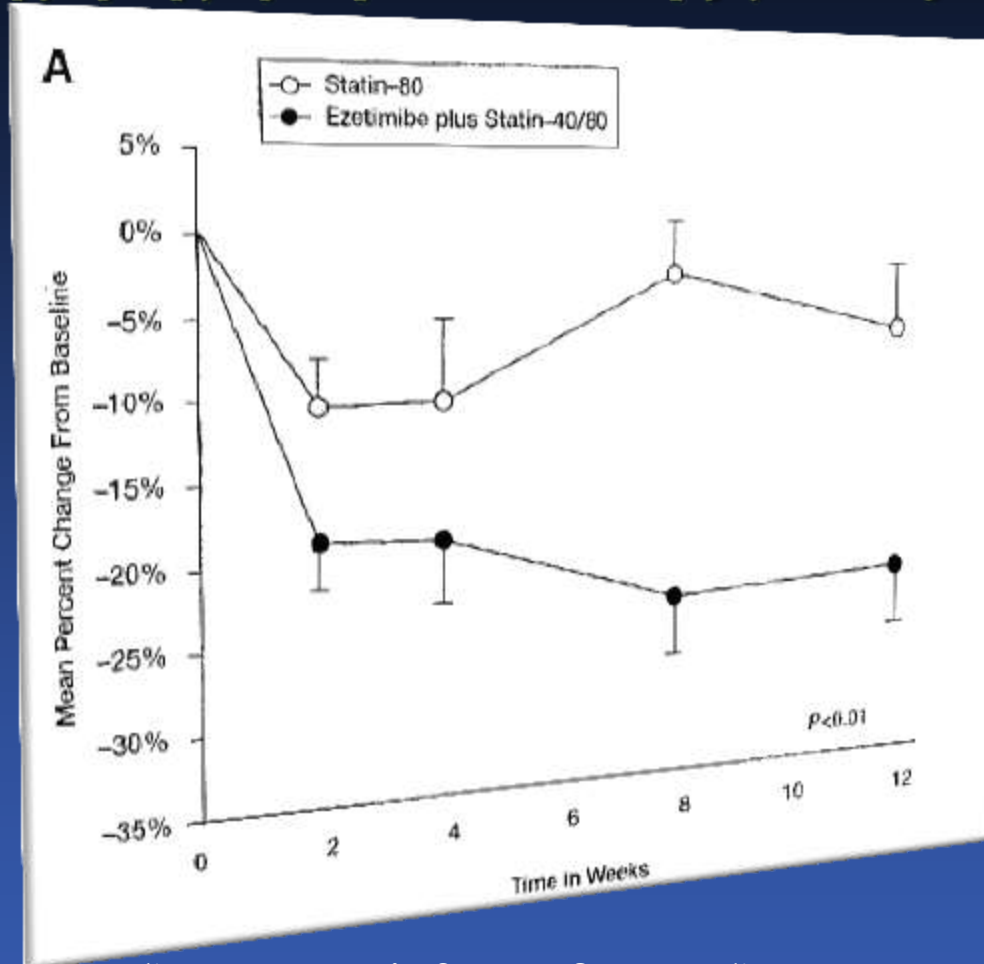


Masoura et al, Atherosclerosis:2011;214:129–138

Raal et al, Circulation. 2011;124:2202-2207



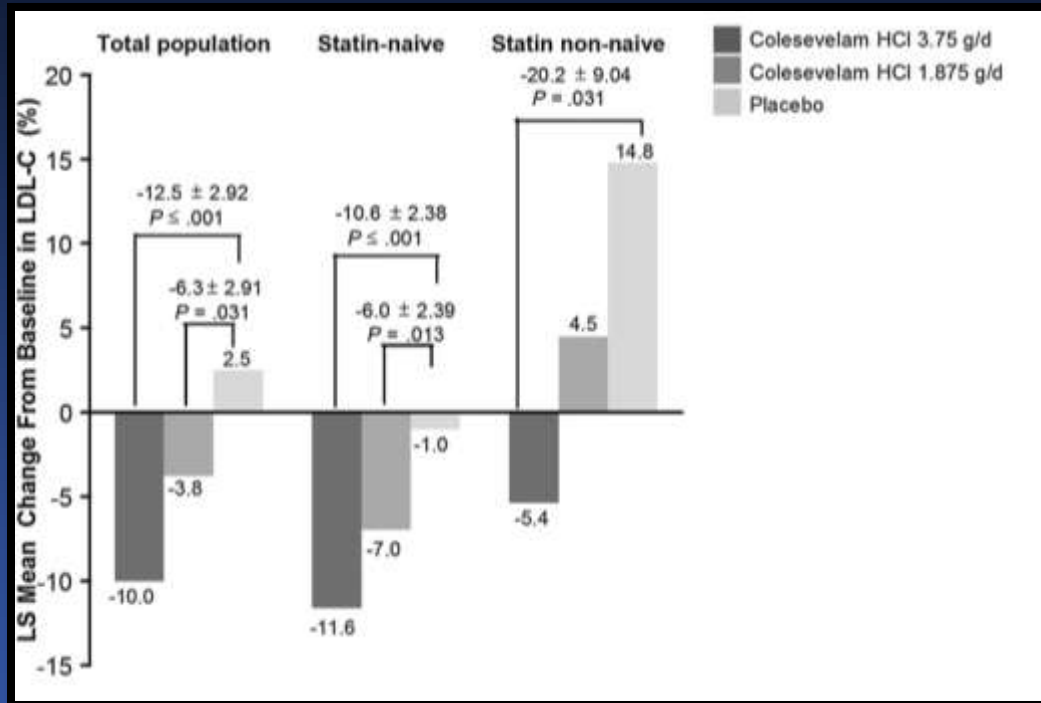
Συγχορήγηση Στατίνης με Εζετιμίμπη



Σε ασθενείς με ομόζυγο FH που έλαβαν συνδυασμό εζετιμίμπης με στατίνη παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων LDL χοληστερόλης σε σχέση με αυτούς που ελάμβαναν μόνο στατίνη (20.7% έναντι 6.7%, $P=0.007$)

Gagne et al, Circulation. 2002;105:2469-2475

Ρητίνες Δέσμευσης Χολικών Οξέων Κολεσεβελάμη



- Παρατηρήθηκε πτώση της LDL χοληστερόλης στην 8^η εβδομάδα στις ομάδες που ελάμβαναν κολεσεβελάμη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Η κολεσεβελάμη σε αντίθεση με παλαιότερα φάρμακα της ίδιας κατηγορίας (π.χ. με τη χολεστυραμίνη) εμφανίζει τις ηπιότερες γαστρεντερικές διαταραχές και είναι καλύτερα ανεκτή



Συμπεράσματα



- Η FH αποτελεί μείζονα παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου και την πρώιμη εκδήλωση καρδιαγγειακών νοσημάτων
- Στόχος της πρόληψης και της έγκαιρης διάγνωσης των παιδιών με FH βάση των κατευθυντήριων οδηγιών είναι η πρώιμη θεραπευτική παρέμβαση και η ανίχνευση και άλλων μελών της οικογένειας που έχουν το παθολογικό γονίδιο.
- Φαίνεται ότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μακροχρόνιας χορήγησης φαρμακευτικής αγωγής σε παιδιατρικούς ασθενείς με FH μένει να διερευνηθεί σε μεγάλες προοπτικές κλινικές μελέτες παρακολούθησης.



Which would you rather have, a **cholesterol** test or a final exam?

For many, the first sign of heart disease is a heart attack. Did you know that one out of two adult Canadians is at risk of developing heart disease because they have high cholesterol? And that cardiovascular disease IS the leading cause of death in Canada? High cholesterol is a major risk factor for heart disease but managing your cholesterol can be quite simple.

If any of these apply to you, cut this screening test out and ask your doctor about getting your cholesterol tested:

- Woman 50 years or older
- Man 40 years or older
- Heart disease (angina, heart attack, coronary bypass, stroke, angioplasty)
- Diabetes
- Family history (mother, father, sister, brother or grandparent) of heart disease or high cholesterol
- Two or more of the following:
 - Overweight
 - Physically inactive
 - Smoker
 - High blood pressure

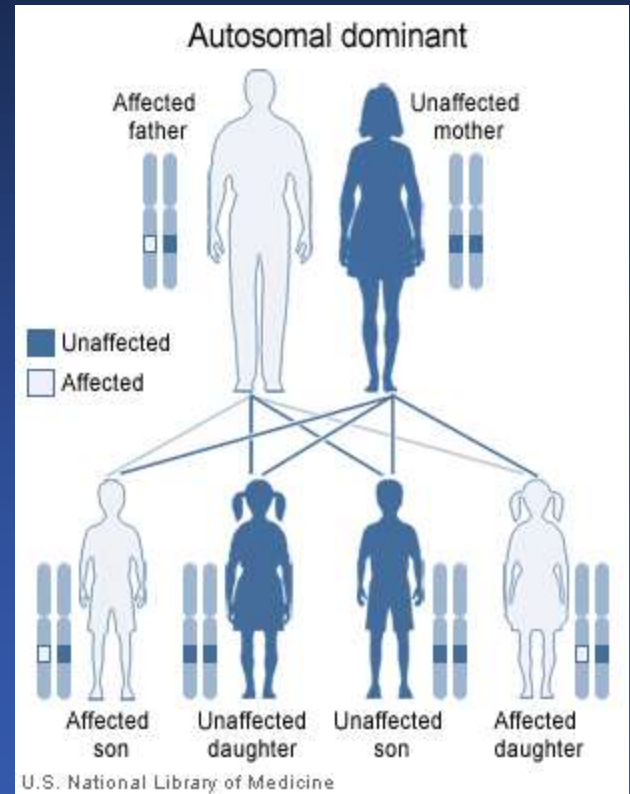


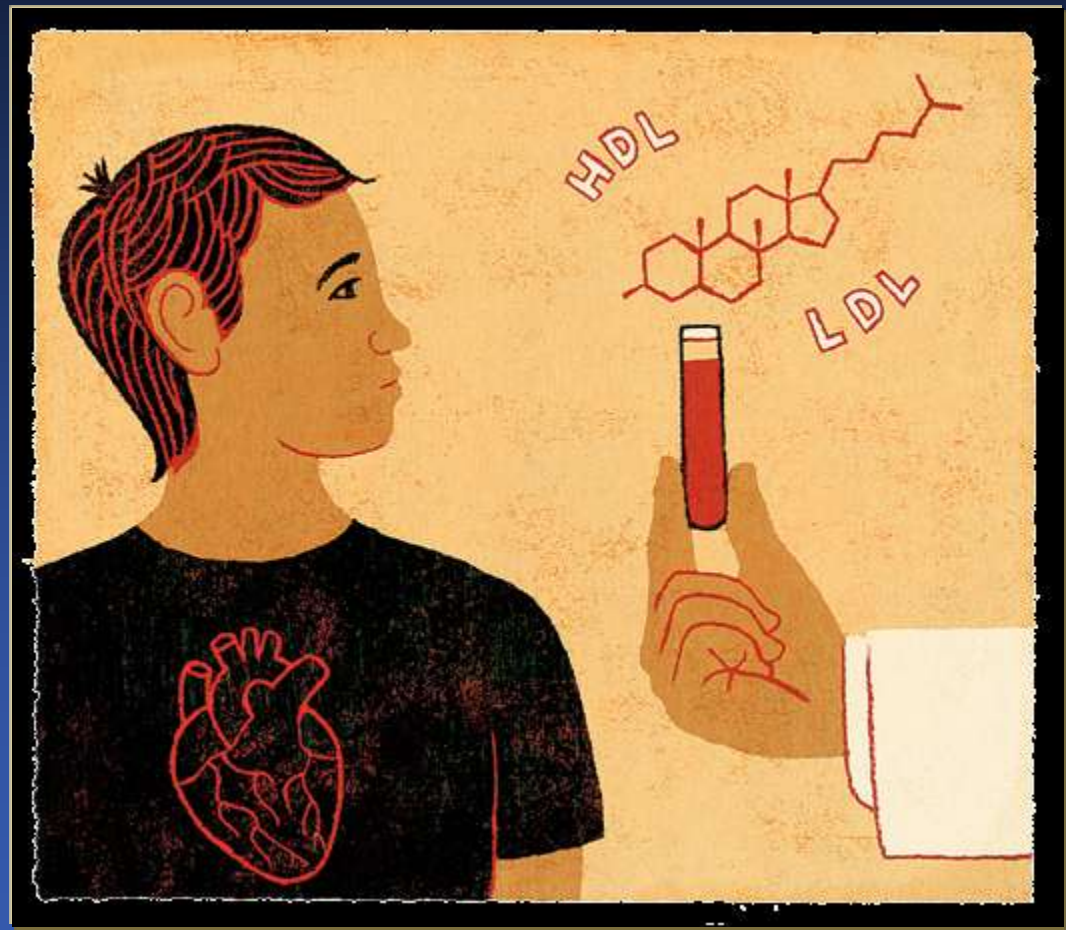
Call toll-free at
1-877-4-LOW-LDL
(1-877-456-9535) or visit
www.makingtheconnection.ca
and you will receive this
free booklet describing the
connection between cholesterol
and heart disease.



The Canadian Diabetes Association has created the "making the Connection" program for its members and guests. However, the Canadian Diabetes Association does not assume the responsibility for any pharmaceutical company. Sponsored by the Canadian Diabetes Association and the Canadian Heart Health Foundation.









Συστάσεις Για Την Πρόληψη Και Διάγνωση

Recommendations on screening and diagnosis.

1. When to measure cholesterol in children?

No universal screening—After 2 years

In a family where HeFH has been identified or suspected (clinical/genetic criteria)

In a family with a history of premature cardiovascular disease (<55 (M), <65 (W))

If one parent has primary hypercholesterolemia

If at least 1 risk factor is present: obesity, high blood pressure, diabetes, smoking, HIV

2. What to measure?

1st measurement at the time when suspicion is raised: total cholesterol, LDL-C, HDL-C, TG (fasted state is not mandatory)

2nd measurement in fasting state (with biochemical analyses to exclude secondary dyslipidemia)

3rd measurement after 2-3 months of normocholesterolemic diet

3. Diagnostic criteria for HeFH

Confirm vertical transmission (collect cholesterol data of the relatives)

Confirm HeFH in one of the parents (includes genetic testing, if needed)

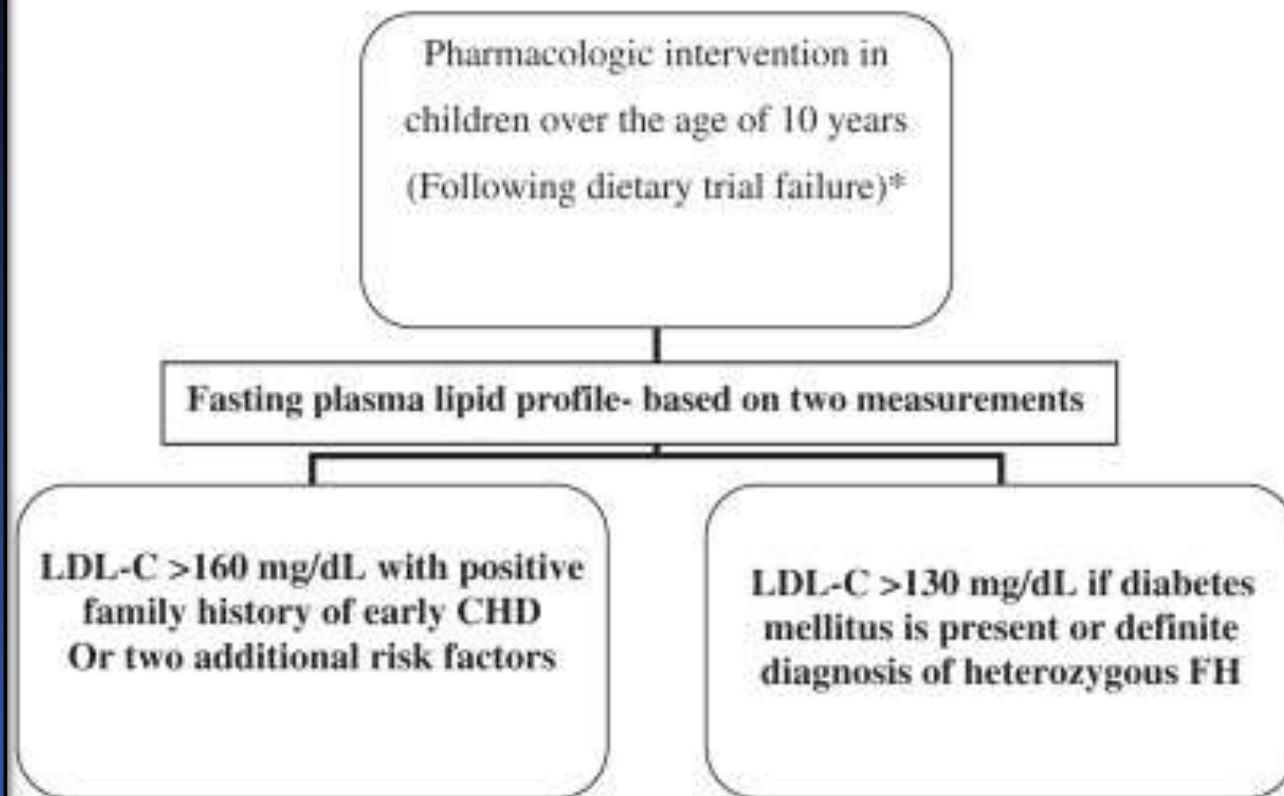
LDL-C > 3.5 mmol/L (> 135 mg/dL) in the suspected child. NB: if

LDL-C < 3.5 mmol/L (< 135 mg/dL), repeat the LDL-C measurement one year later (< 5% HeFH).

Confirm by genetic test (LDL-receptor; APOB) in the suspected child



Treatment algorithm



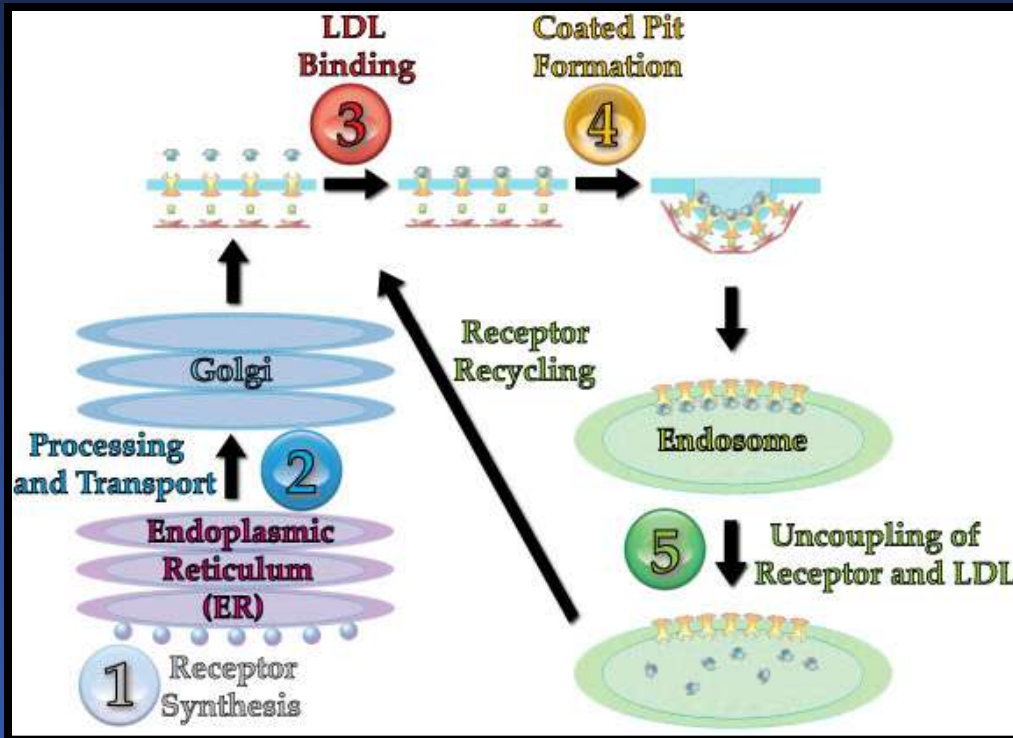
**In the absence of risk factors or family history, the AAP recommends treatment when LDL-C is above 190 mg/dL.*

We recommend that in such cases a decision to treat is acceptable since atherosclerosis is a progressive disease.

However, since it is unknown whether statins may have different effect if started after adolescence, these options should be discussed with the family.



Μεταλλάξεις στον LDL Υποδοχέα



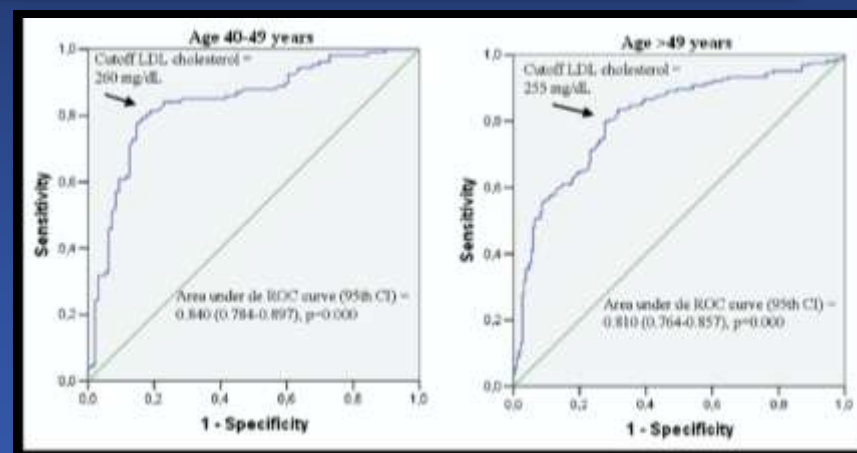
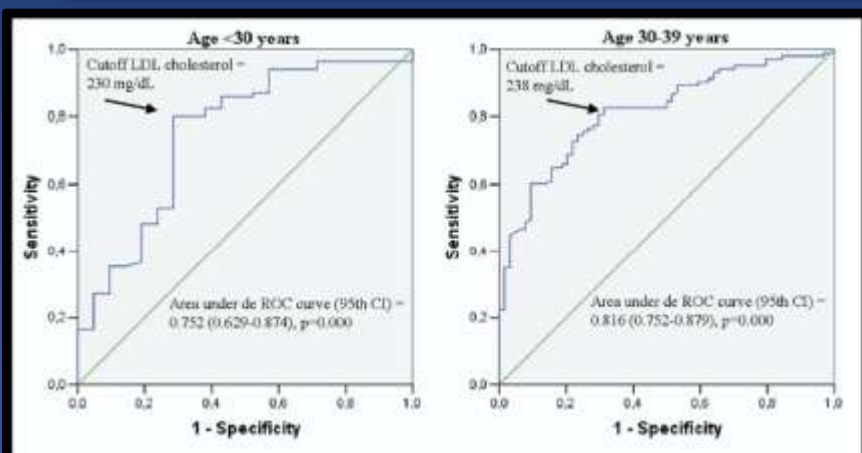
- **Κατηγορία I**: Σύνθεση του υποδοχέα
- **Κατηγορία II**: Μεταφορά του υποδοχέα από το ενδοπλασματικό δίκτυο στη συσκευή Golgi.
- **Κατηγορία III**: Ικανότητα σύνδεσης του υποδοχέα με τις LDL.
- **Κατηγορία IV**: Ενδοκυττάρωση του συμπλέγματος υποδοχέα-LDL
- **Κατηγορία V**: Επαναφορά του υποδοχέα στη κυτταρική μεμβράνη



Γονιδιακός Έλεγχος έναντι Κλινικής Διάγνωσης

Genetic Screening

- Genetic screening for FH is generally not needed for diagnosis or clinical management but may be useful when the diagnosis is uncertain.
- Identification of a causal mutation may provide additional motivation for some patients to implement appropriate treatment.
- Importantly, a negative genetic test does not exclude FH, since approximately 20% of clinically definite FH patients will not be found to have a mutation despite an exhaustive search using current methods.



Η τιμές της LDL χοληστερόλης βάση ηλικίας που προέβλεπαν την διάγνωση FH βάση γονιδιακού ελέγχου ήταν χαμηλότερες σε σχέση με τις αντίστοιχες της κλινικής διάγνωσης.

Hopkins et al, Journal of Clinical Lipidology.2011;5:S9–S17

Civeira et al, Am J Cardiol 2008;102:1187–1193



Κλινικές Μελέτες Με Στατίνες Σε Παιδιά



Author	Study Design	Population N, sex (age)	Statin (Daily Dose)	Comparator	Treatment Duration (month(s))	Outcome	Results	p-value*
Clauss ¹⁷	R, DB, PG, MC	54 F (10-17 yr) HeFH	Lovastatin (20 mg x 4wk, then 40 mg)	Placebo	6	TC	↓ 22%	<0.001
						LDL	↓ 27%	<0.001
						ApoB	↓ 23%	<0.001
						HDL	↑ 2.5%	NS
						TG	↓ 23%	NS
Stein ¹⁸	R, DB, MC	132 M (10-17 yr) HeFH	Lovastatin 10 mg x 8 wk, then 20 x 8wk, then 40 x 32 wk	Placebo	12	TC	↓ 13%-21%	<0.001
						LDL	↓ 17%-27%	<0.001
						HDL	↑ 1%-4%	NS
						TG	↓ 4%-8%	NS
Lambert ¹⁹	R, DB, PG, MC	69 M (<17 yr) HeFH	Lovastatin Four arms: 10, 20, 30, 40 mg	None	2	TC	↓ 17%-29%	<0.0001
						LDL	↓ 21%-36%	<0.0001
						ApoB	↓ 19%-28%	<0.0001
						HDL	↑ 2% (mean)	See text
						ApoA1	↑ 4% (mean)	See text
Hedman ²⁰	OL	30 M/F (4-18 yr) HeFH	Pravastatin Initial: 10 mg; 60 mg maximum	None	12-24	TC	↓ 19%-29%	NR
						LDL	↓ 25%-34%	
						HDL	↑ 2%-17%	
						TG	↓ 4%-46%	
Wiegman ²¹	R, DB	214 M/F (8-18 yr) HeFH	Pravastatin <14 yr: 20 mg ≥14 yr: 40 mg	Placebo	24	Δ from baseline in mean carotid IMT	-0.010 mm	0.02
Kripscheer ²²	R, DB	72 M/F (8-16 yr) HeFH	Pravastatin Four arms: 5, 10, 20mg, or placebo	Placebo	3	TC↑	↓ 18%-25%	<0.05
						LDL	↓ 23%-33%	<0.05
						HDL	↑ 4%-11%	NS
						TG	↓ 2%-7%	NS
						VLDL	↓ 18%-25%	<0.05
						ApoB	↓ 18%-27%	<0.05
						FMD	↑ 2.96%	0.001
Ferreira ²³	OL	36 M/F (6-18 yr) HeFH	Simvastatin 10 mg	18 healthy controls	1	TC	↓ 29%	<0.001
						LDL	↓ 37%	<0.001
						HDL	↓ 8%	0.028
						ApoB	↓ 36%	<0.001
						TG	↓ 0%	NS
						VLDL	↓ 2%	NS
						LDL	↓ 25-35%	<0.01
Dirisamer ²⁴	OL	20 M/F (10-17 yr) HeFH	Simvastatin Initial: 5-10 mg Max: 20 mg	None	12	TC	↓ 19-29%	<0.001
						HDL	↓ 11-13%	NS
						TG	↓ 13-21%	NS

Author	Study Design	Population N, sex (age)	Statin (Daily Dose)	Comparator	Treatment Duration (month(s))	Outcome	Results	p-value*
de Jongh ²⁵	R, DB, PG, MC	173 M/F (10-17 yr) HeFH	Simvastatin 10 mg x 8 wk, then 20 mg x 8wk, then 40 mg x 32 wk	Placebo	12	TC	↓ 31%	<0.001
						LDL	↓ 41%	<0.001
						VLDL	↓ 21%	<0.001
						HDL	↑ 3%	NS
						TG	↓ 9%	<0.05
						ApoB	↓ 34%	<0.001
						ApoA1	↑ 10%	NS
de Jongh ²⁶	R	50 M/F + 19 healthy controls (9-18 yr) HeFH	Simvastatin Initial: 10 mg Max: 40 mg	Placebo	7	FMD	↑ 3.9%	0.05
						TC	↓ 30%	<0.0001
						LDL	↓ 40%	<0.0001
						HDL	↑ 5%	NS
						TG	↓ 17%	<0.002
Stefanutti ²⁷	C	16 M/F (4-12 yr) HeFH	Simvastatin 10 mg	AHA diet (step II)	12	TC	↓ 24%	≤0.01
						LDL	↓ 29%	≤0.01
Van der Graaf ²⁸	OL, SA	84 M/F (10-16 yr) HeFH	Fluvastatin 20 mg x 6 wk, then 40 mg x 6 wk, then could ↑ to 80 mg	None	24	LDL	↓ 34%	NR
						TC	↓ 27%	NR
						HDL	↑ 5%	NR
						TG	↓ 13%	NR
McCrindle ²⁹	R, DB, MC, OL	187 M/F (10-17 yr) HeFH	Atorvastatin Initial: 10 mg Max: 20 mg	Placebo	6.5	ApoB	↓ 25%	NR
						LDL	↓ 40%	<0.001
						TC	↓ 31%	<0.001
						HDL	↑ 3%	0.02
						TG	↓ 12%	0.03
Avis ³⁰	R, DB, MC	176 M/F (10-17 yr) HeFH	Rosuvastatin Four arms: 5, 10, 20mg or placebo	Placebo	3	ApoB	↓ 34%	<0.001
						LDL	↓ 39%-50%	<0.001
						TC	↓ 30%-39%	<0.001
						HDL	↑ 5%-10%	NS
						TG	↓ 13%-16%	NS
						ApoB	↓ 32%-41%	<0.001



Εκτίμηση Καρδιαγγειακού Κινδύνου Και Αντιμετώπιση

Cardiovascular Risk Stratification and Treatment for High-Risk Children

Step 1
Risk stratification by disease process (Table 1)

Tier I: High risk
Homozygous FH
Type 1 diabetes
Chronic kidney disease or end-stage renal disease
Post-orthotopic heart transplantation
Kawasaki disease with current coronary aneurysm

Tier II: Moderate risk
Heterozygous FH
Type 2 diabetes
Chronic inflammatory disease
Kawasaki disease with regressed coronary aneurysm

Tier III: At risk
Post-cancer treatment survivors
Congenital heart disease
Kawasaki disease without detected coronary involvement

Step 2
Assess all cardiovascular risk factors
If 2 or more additional comorbidities, advance to the next highest risk tier

Cardiovascular risk factors and comorbidities

Fasting lipid profile
Smoking history
Family history of early coronary artery disease in expanded first-degree pedigree (men 55 years and younger; women 65 years and younger)

BP measurement (three separate occasions), interpreted for age, sex, and height
BMI
Fasting glucose level
Physical activity history

2 or more comorbidities

Less than 2 comorbidities

2 or more comorbidities

Less than 2 comorbidities

Step 3
Tier-specific cutpoints and treatment goals

Tier I: High risk
BMI $\leq$ 85th percentile for age and sex
BP $\leq$ 90th percentile for age and sex
LDL cholesterol $\leq$ 100 mg per dL (2.60 mmol per L)
FG $<$ 100 mg per dL (5.6 mmol per L), A1C $<$ 7 percent

Tier II: Moderate risk
BMI $\leq$ 90th percentile for age and sex
BP $\leq$ 95th percentile for age, sex, and height
LDL cholesterol $\leq$ 130 mg per dL (3.35 mmol per L)
FG $<$ 100 mg per dL (5.6 mmol per L), A1C $<$ 7 percent

Tier III: At risk
BMI $\leq$ 95th percentile for age and sex
BP $\leq$ 95th percentile + 5 mm Hg for age, sex, and height
LDL cholesterol $\leq$ 160 mg per dL (4.15 mmol per L)
FG $<$ 100 mg per dL (5.6 mmol per L), A1C $<$ 7 percent

Step 4
Lifestyle change

Therapeutic lifestyle change (i.e., weight loss, increased physical activity, and smoking cessation)

Therapeutic lifestyle change (i.e., weight loss, increased physical activity, and smoking cessation)

Therapeutic lifestyle change (i.e., weight loss, increased physical activity, and smoking cessation)

Step 5
Drug therapy

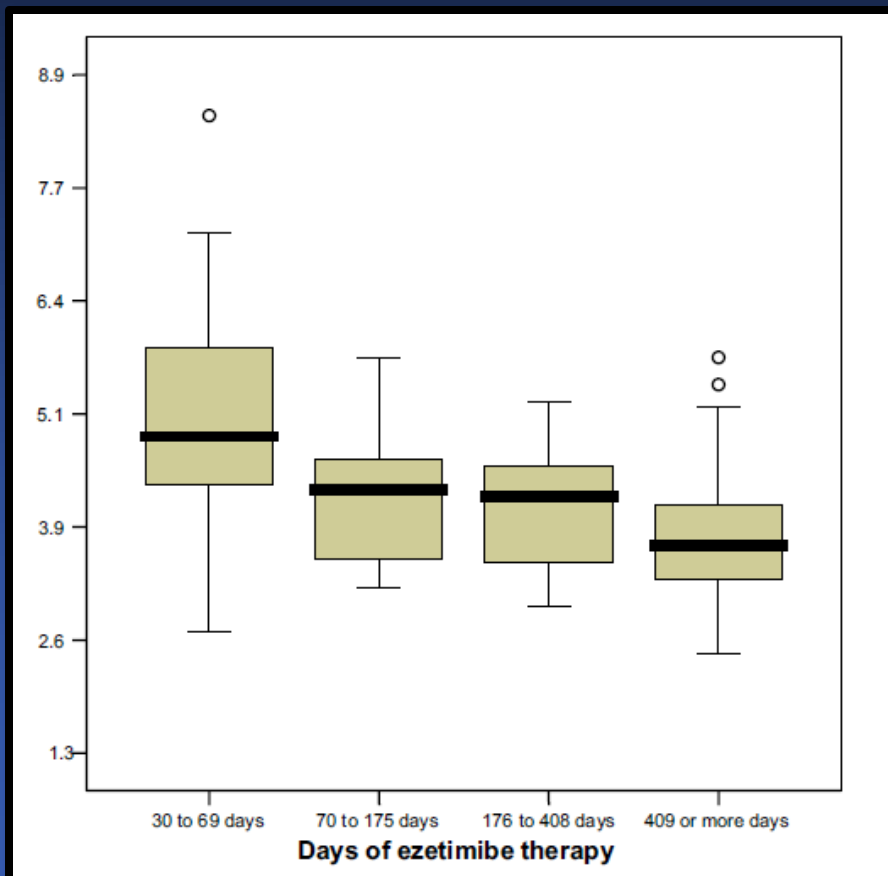
Disease-specific management

If goals not met, consider medication

If goals not met, consider medication



Ευεργετική Επίδραση Εξετιμίμπης



- Αναδρομική μελέτη σε 36 παιδιατρικούς ασθενείς με δυσλιπιδαιμία εκ των οποίων οι 26 είχαν FH.
- Σε διάστημα 105 ημερών θεραπείας παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων της ολικής και LDL χοληστερόλης ($p < 0.001$) σε ασθενείς με FH. Δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στα επίπεδα TG.
- Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την κλινική παρακολούθηση των 3.5 ετών.