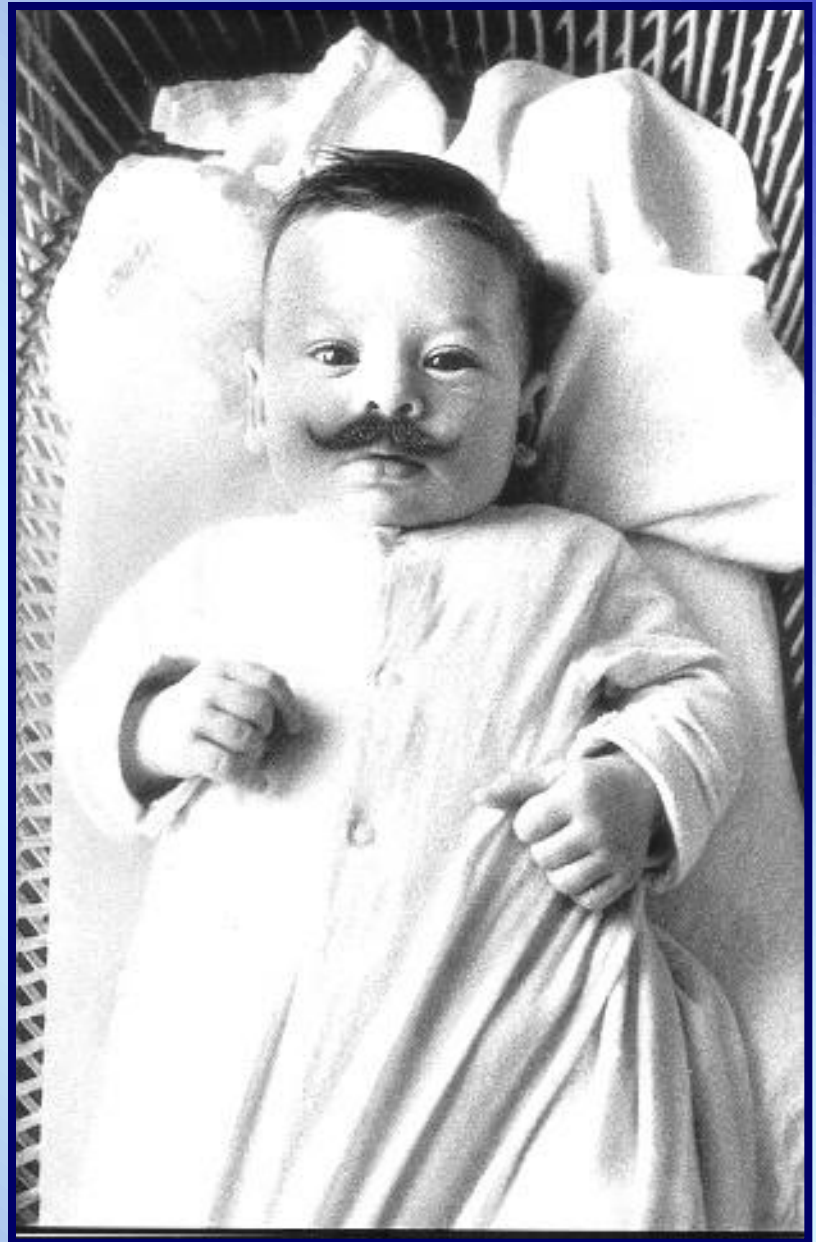


טרשת העורקים - מחלת ילדים?

די"ר דניאל שור

המרכז לחקר, מניעה וטיפול בטרשת העורקים
הדסה עין כרם

**טרשת
העורקים -
האם מחלת
ילדים?**



Sydenham (1624-1689)

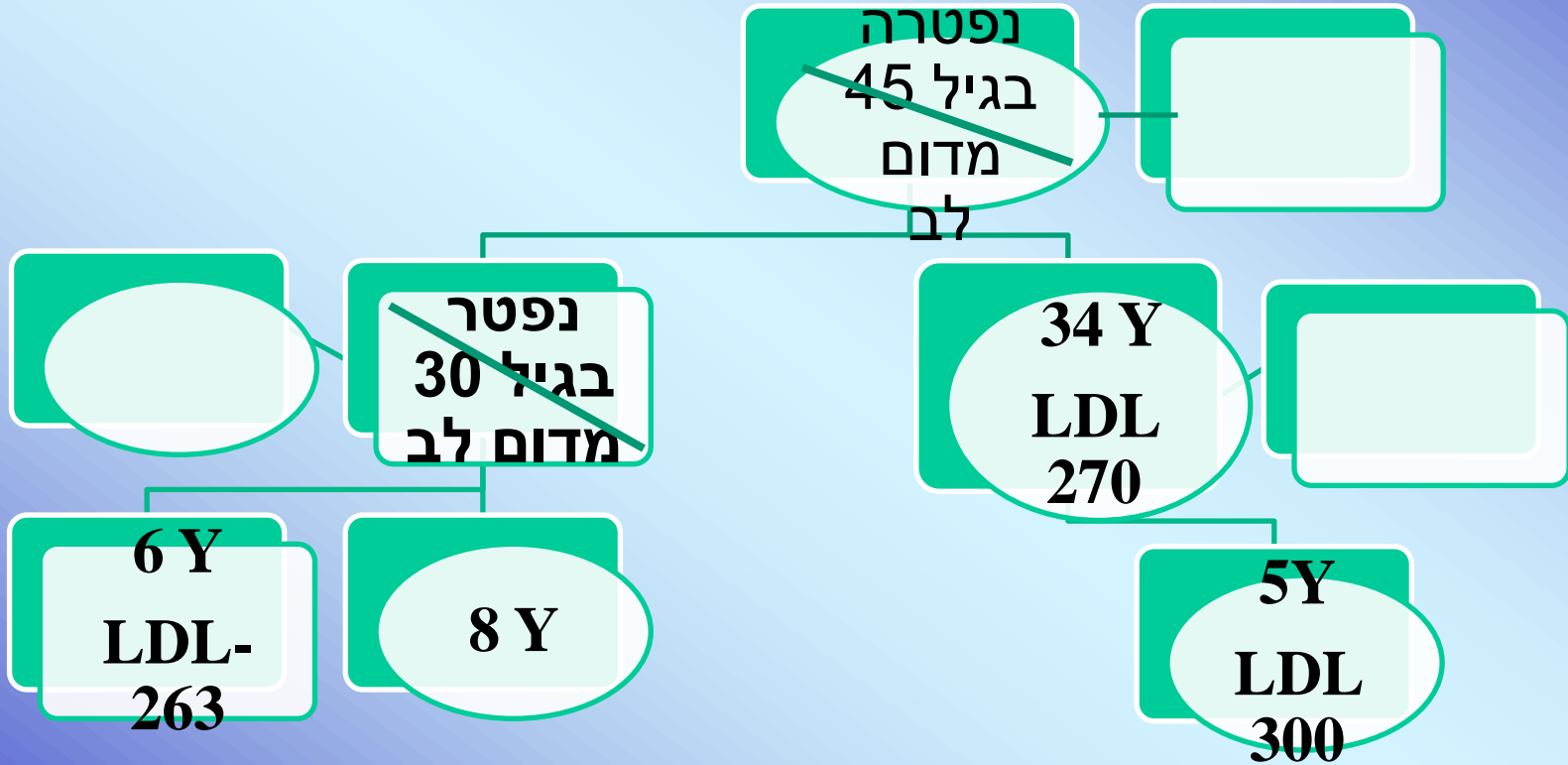
A man is as old as his arteries

גיל האדם כגיל עורקיו

Is a child as old as his arteries?

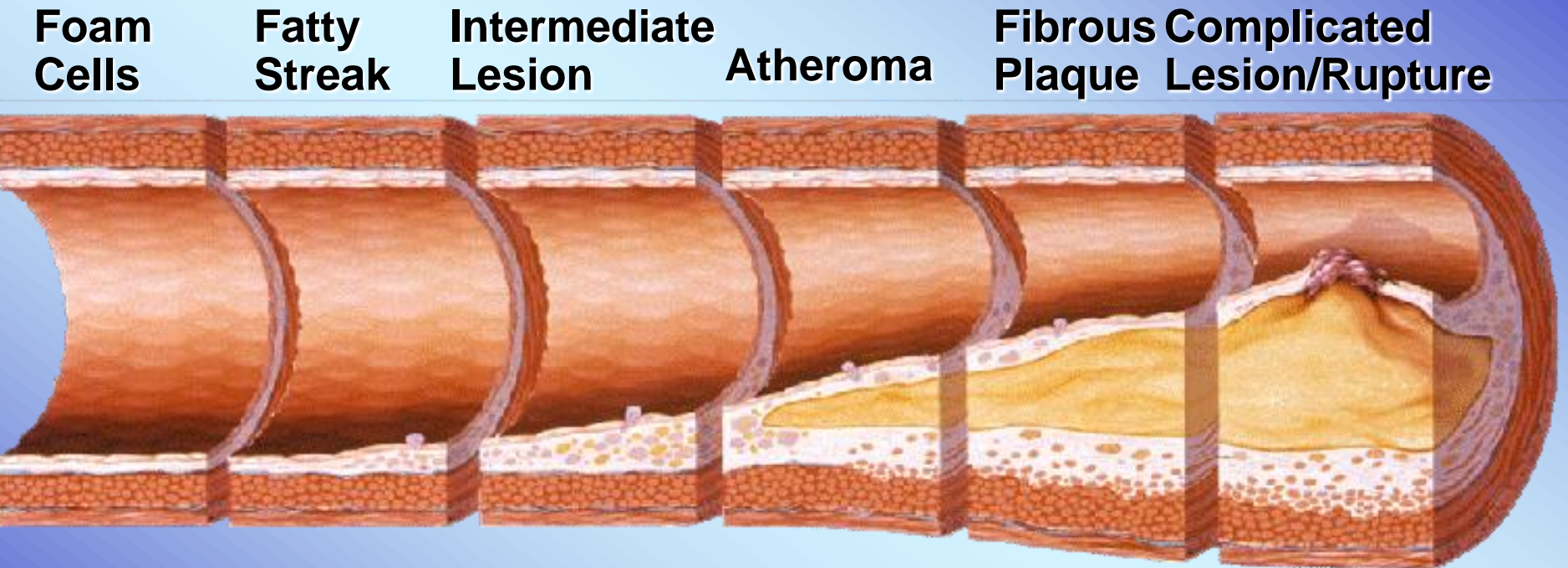
האם גם גיל הילד כגיל עורקיו?

תיאור מקרה



הכולסטרול מרכיב עיקרי באתרומה

Atherosclerosis Timeline



Endothelial Dysfunction →

From first decade

From third decade

From fourth decade

Growth mainly by lipid accumulation

**Smooth muscle
and collagen**

**Thrombosis,
hematoma**

ילדים עם יתר כולסטרול נמצאים בסיכון
יתר להתפתחות טרשת העורקים
הדגמת התופעה ביתר כולסטרול משפחתי

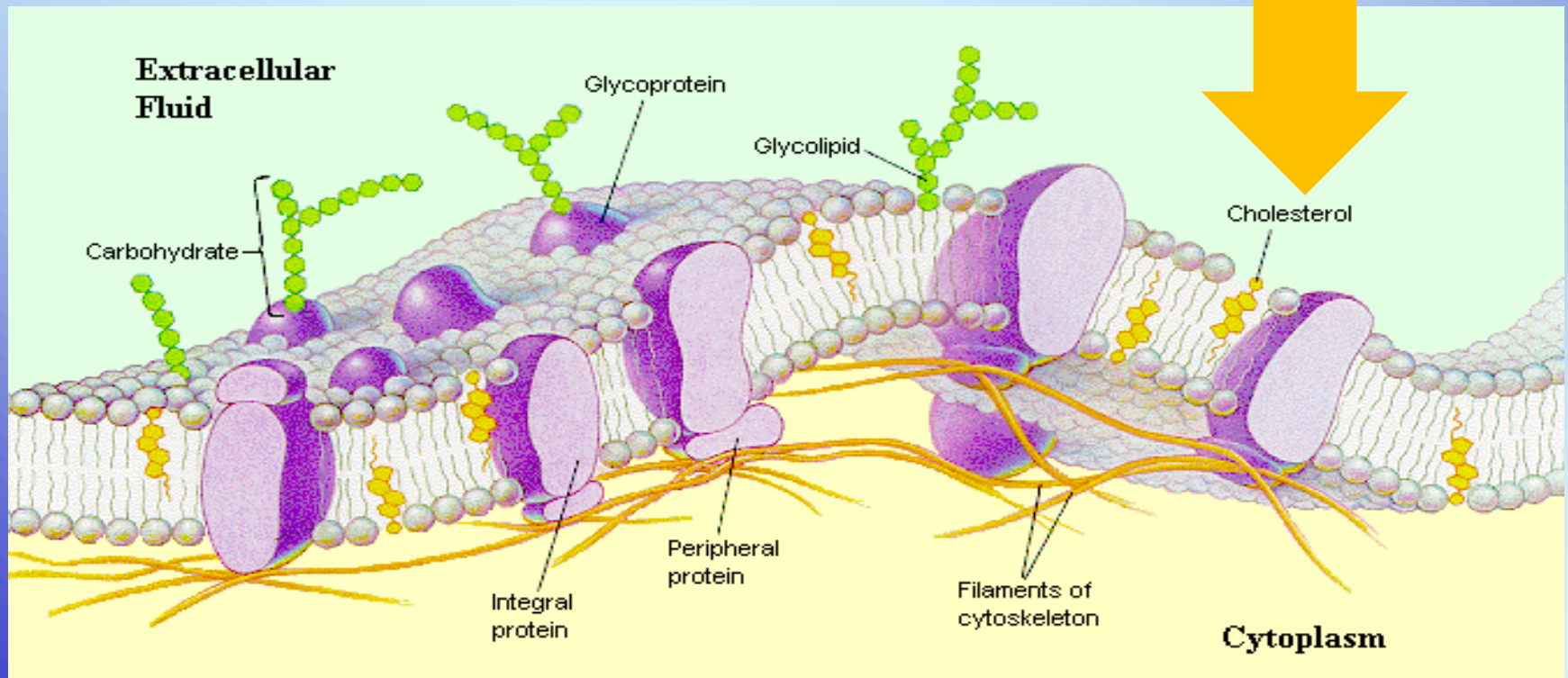
Heterozygous FH in childhood

a **disease?!**

האם כולסטרול חיוני או רק מזיק?

חיוני כמרכיב ממברנות תאים

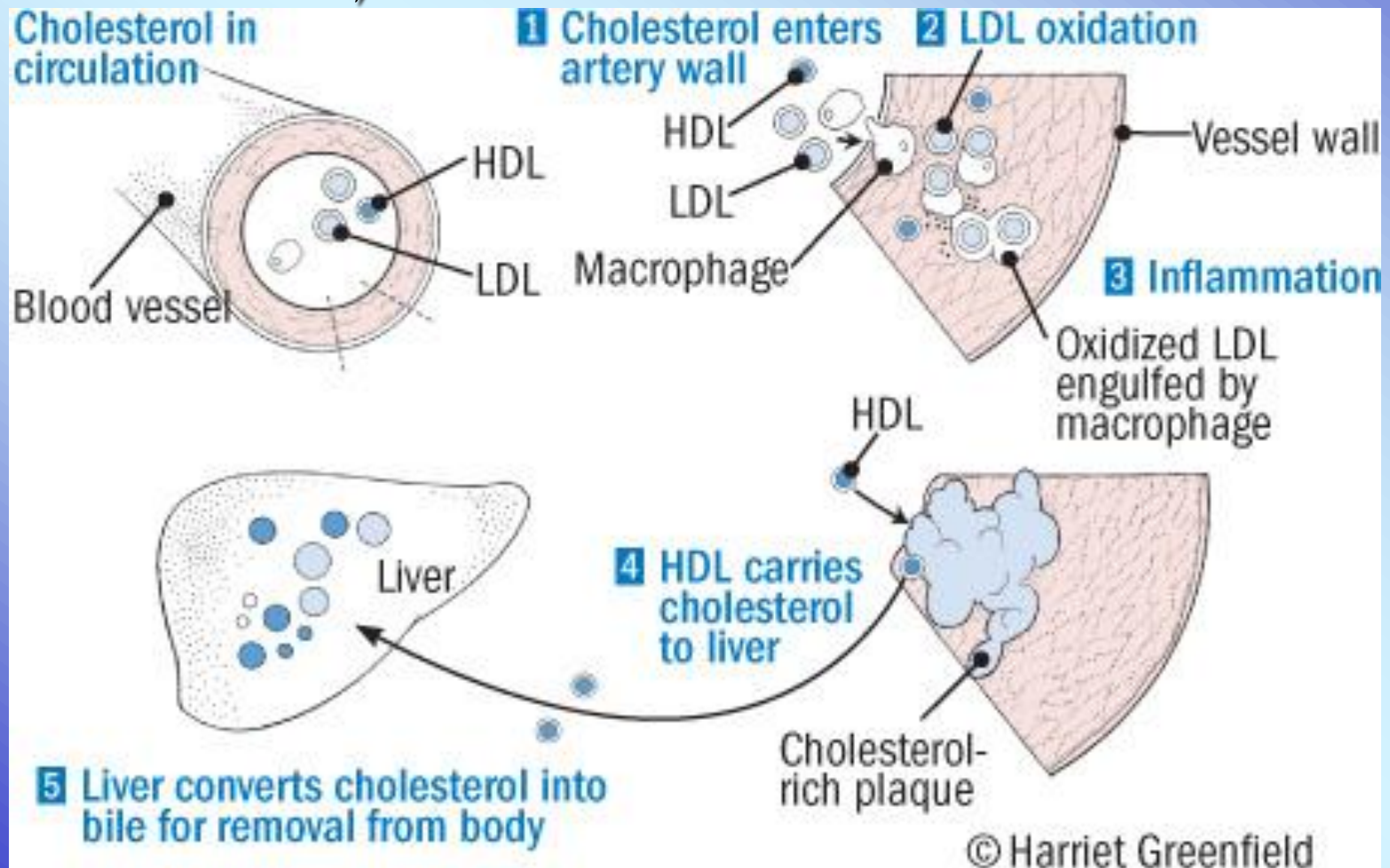
סכמת ממברנה של תא



האם כולסטרול חיוני או רק מזיק?

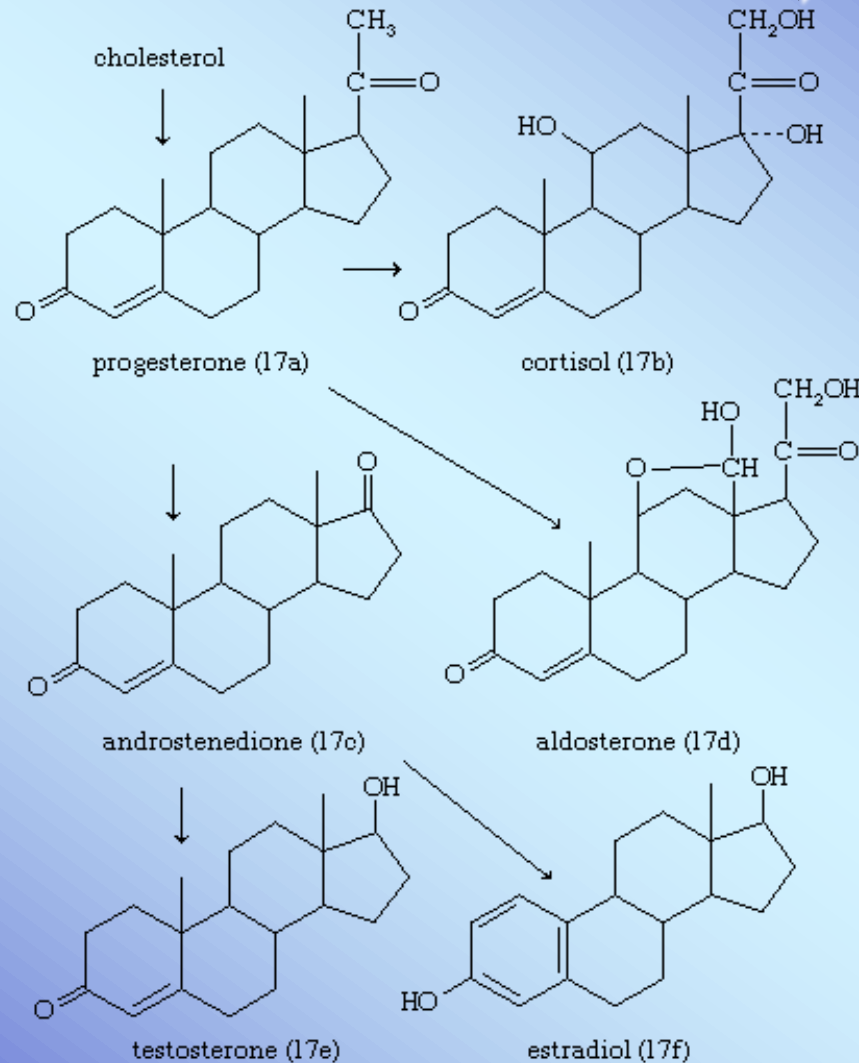
❶ חיוני כפרהקורסור של מלחי מרה

מסלול הכולסטרול מכלי הדם לכבד, וממנו למרה:



האם כולסטרול חיוני או רק מזיק?

חיוני כפרהקורסור של סטרואידים וויטמין D



biogenetic relationships of principal vertebrate steroid hormones

ליפופרוטאינים הם מאקרו מולקולות שתפקידן להוביל את השומנים במחזור הדם, העיקריים שבהם - כולסטרול וטריגליצרידים

השומנים, שאינם מסיסים, נמצאים בתוך החלקיקים כאשר במעטפת החלקיקים מצויים חלבונים מסיסים הקרויים APOLIPOPROTEINS

מקור השומנים החיוניים לגוף במזון (EXOGENIC) או בייצור עצמי (ENDOGENIC)

Cholesterol

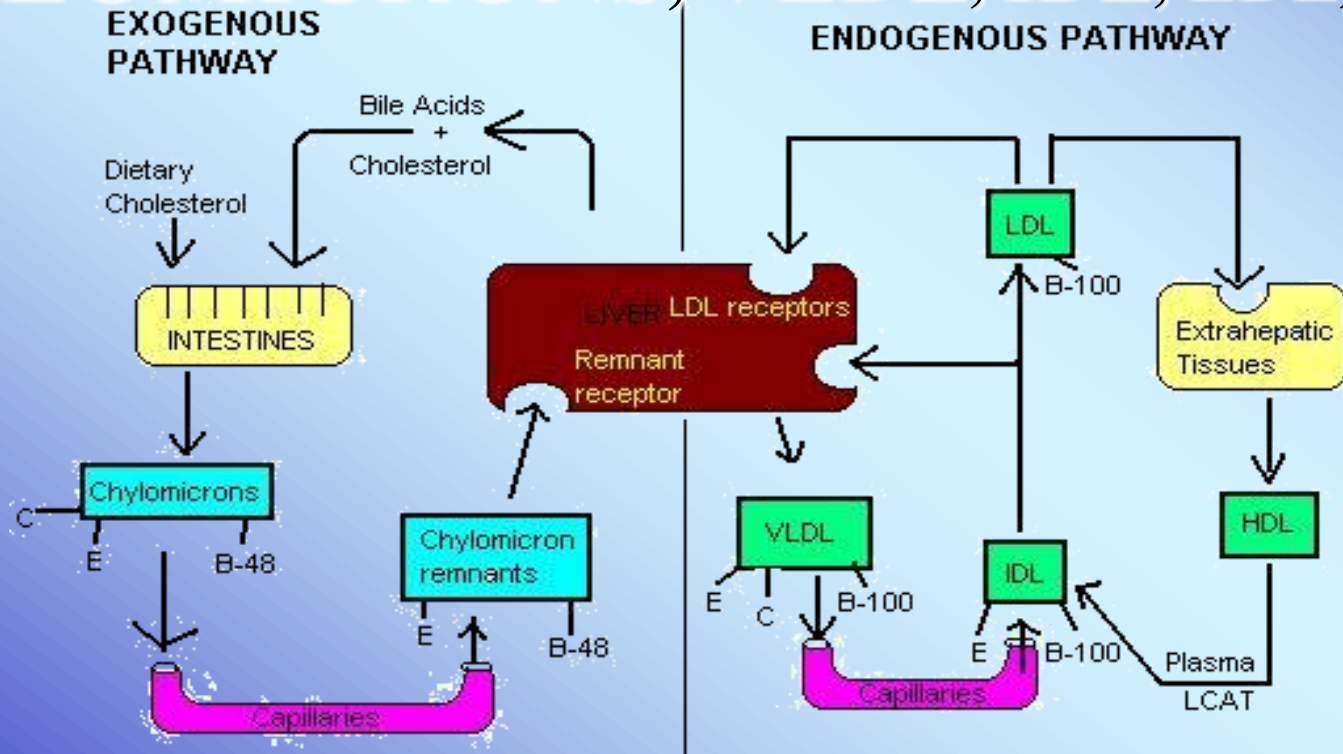
Phospholipids

Triacylglycerols and
cholesteryl esters

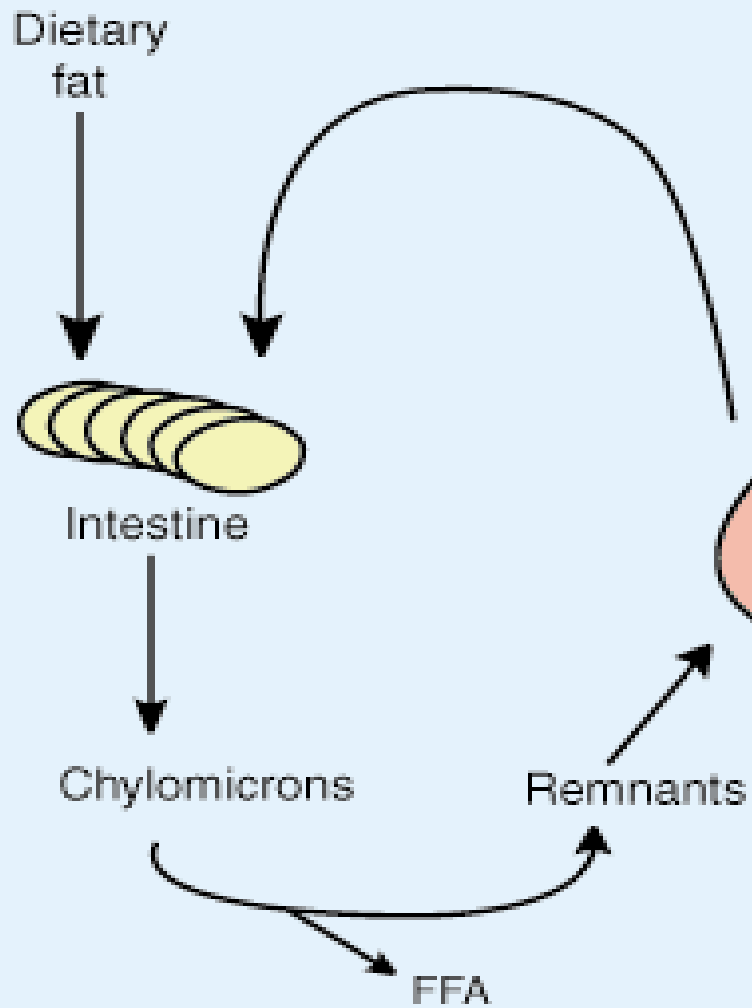
מקורות הכולסטרול בגוף

החלקיקים הבאים משתתפים במטבוליזם השומנים בגוף (להלן הם מוצגים בסדר יורד מגדול לקטן - מבעלי צפיפות נמוכה לגבוהה):

CHYLOMICRONS, VLDL, IDL, LDL, HDL

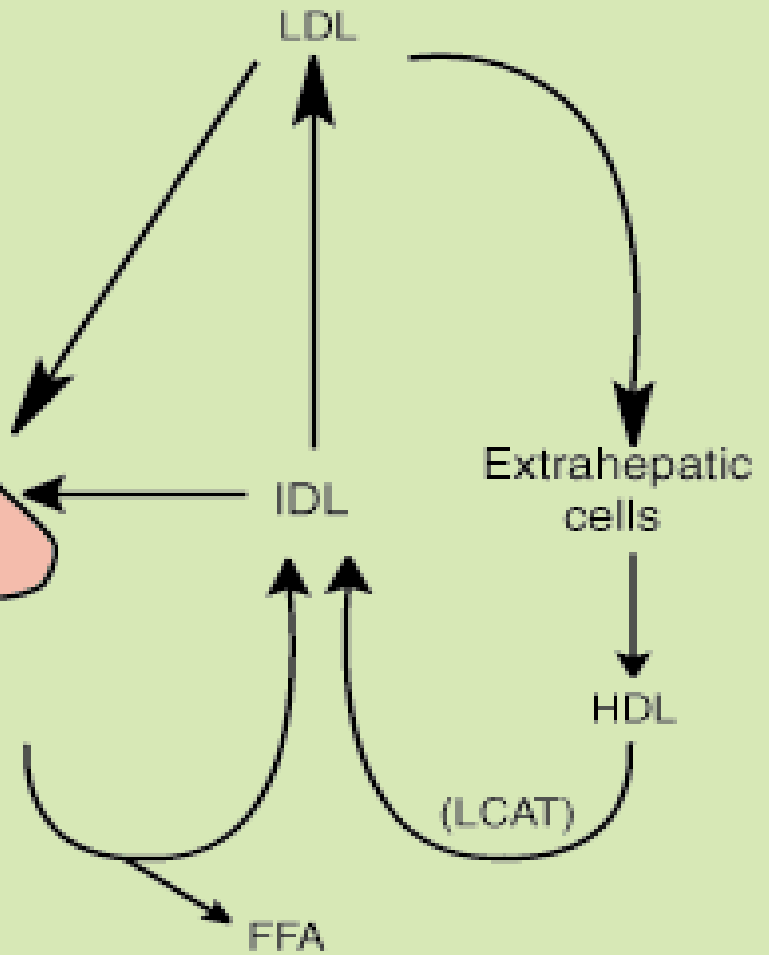


Exogenous



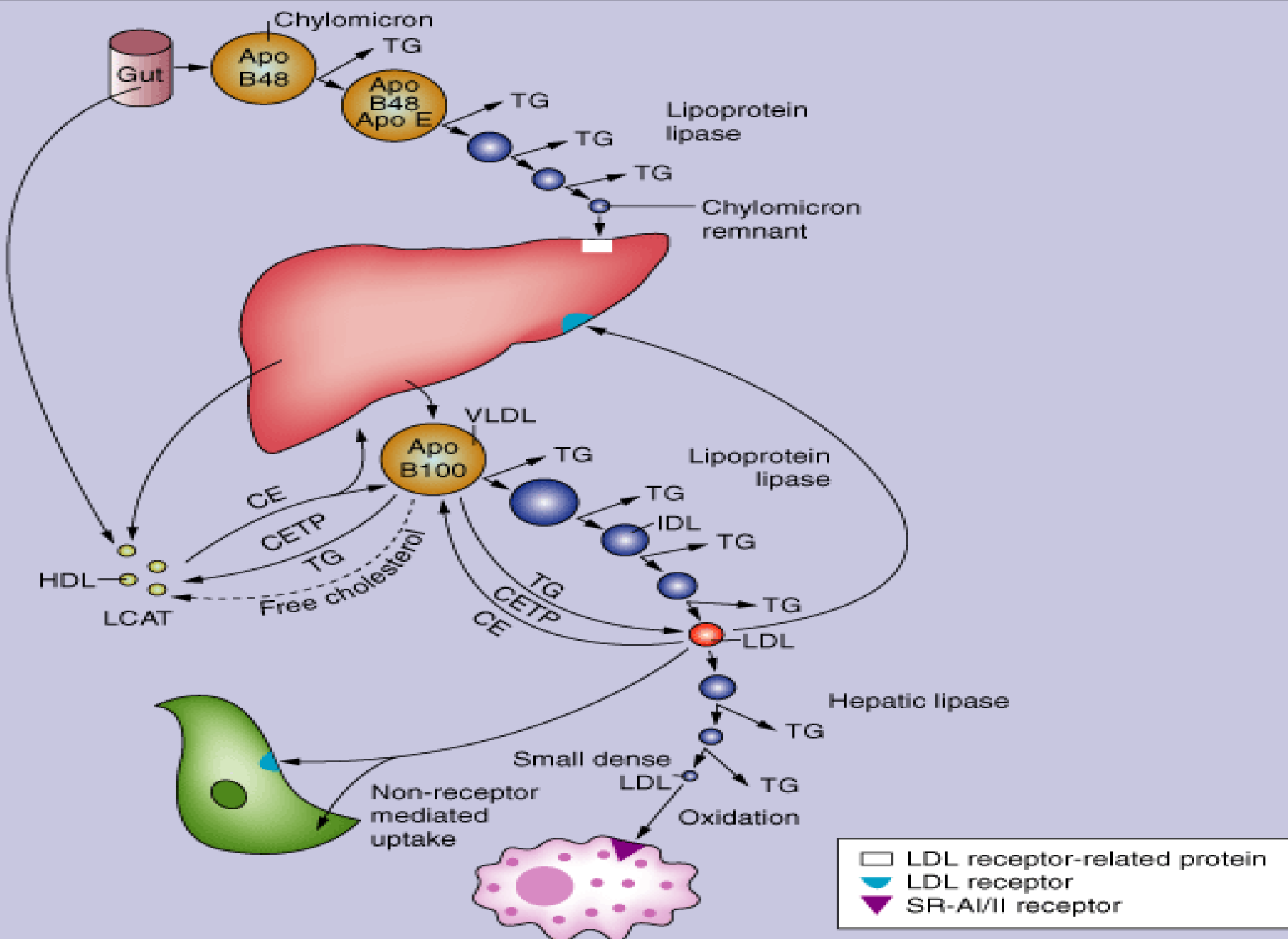
Adipose tissue and muscle

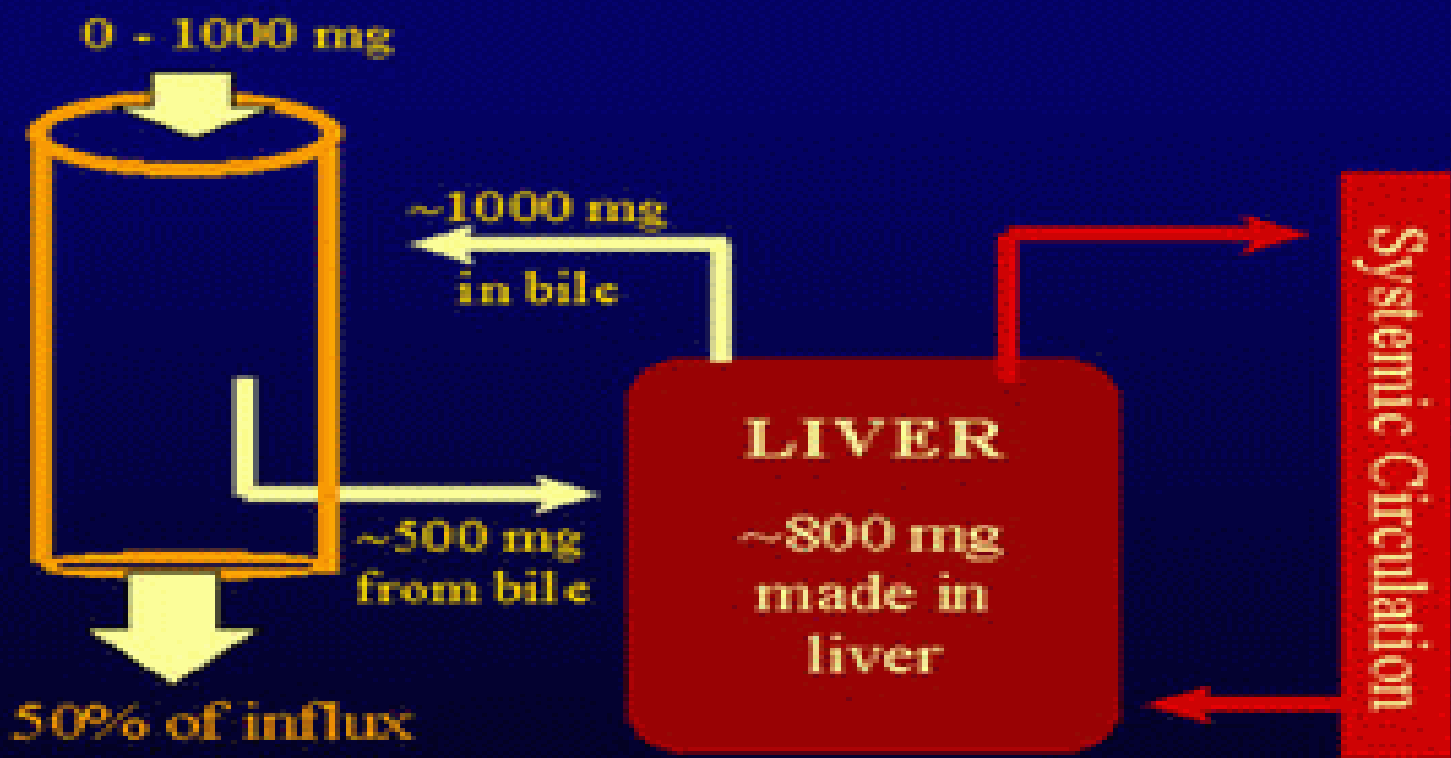
Endogenous



Adipose tissue and muscle

Metabolism of chylomicrons, VLDL, IDL and LDL





ייצור אנדוגני של כולסטרול

Glucose

Acetate



Acetyl-CoA



HMG-CoA



Mevalonate



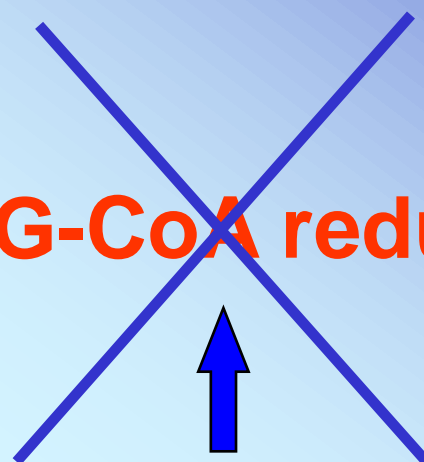
7-Dehydro-cholesterol



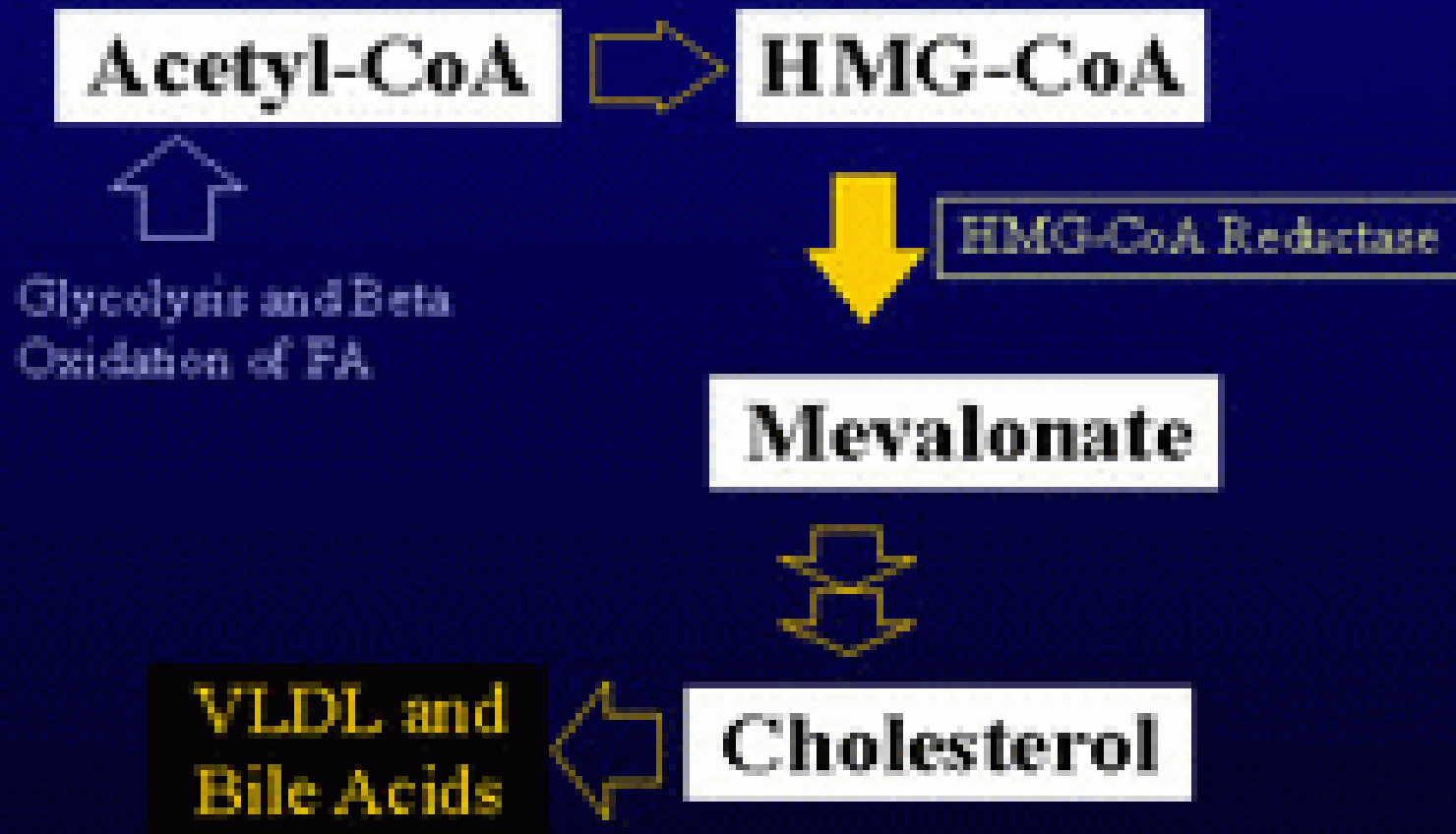
Cholesterol

HMG-CoA reductase

**HMG-CoA reductase inhibitor
("statins")**



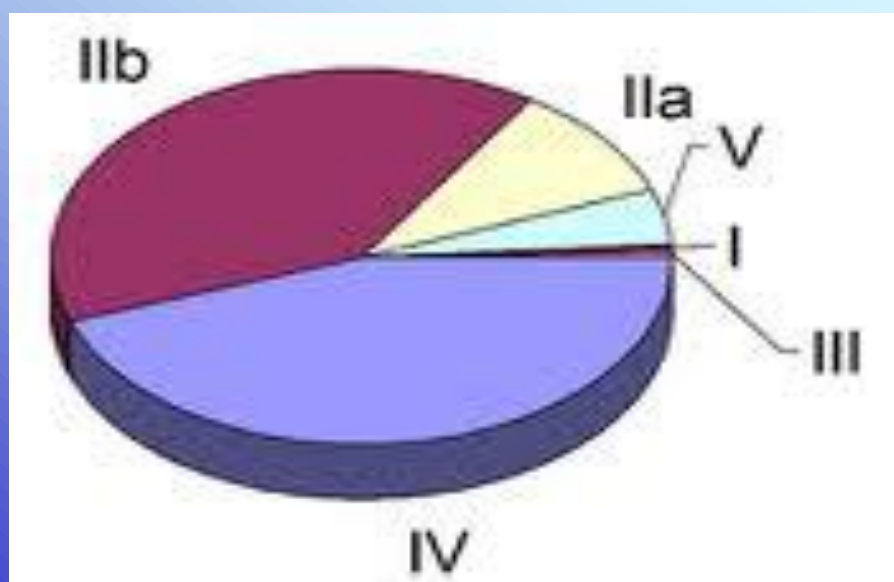
Synthesis of Cholesterol



הקלסיפיקציה להפירליפידמיות לפי פרדריקסון

Fredrickson Classification of the Hyperlipidemias

Phenotype	Lipoprotein(s) elevated	Serum cholesterol concentration	Serum triglyceride concentration	Relative frequency, %
I	Chylomicrons	Normal to ↑	↑↑↑↑↑	<1
IIa	LDL	↑↑	Normal	10
IIb	LDL and VLDL	↑↑	↑↑	40
III	IDL	↑↑	↑↑↑	<1
IV	VLDL	Normal to ↑	↑↑	45
V	VLDL and chylomicrons	↑ to ↑↑	↑↑↑↑↑	5



היפרליפידמיות ראשוניות

- **Familial Hypercholesterolemia- FH**
- **Familial Defective Apo B 100**
- **Familial Combined Hyperlipidemia- FCHL**
- **Hyperbeta Lipoproteinemia**
- **Lp(a) elevation**
- **Familial Dysbetalipoproteinemia**

Familial Hypercholesterolemia

(FH)

המחלה המונוגנית השכיחה ביותר (1/500) מעל
10 מיליון חולים בעולם

נובעת ממוטציות בקולטן ל LDL Cholesterol
ועקב כך כישלון בפינוי כולסטרול מהפלסמה

להטרוזיגוטים רמות כולסטרול בפלסמה פי 2-3

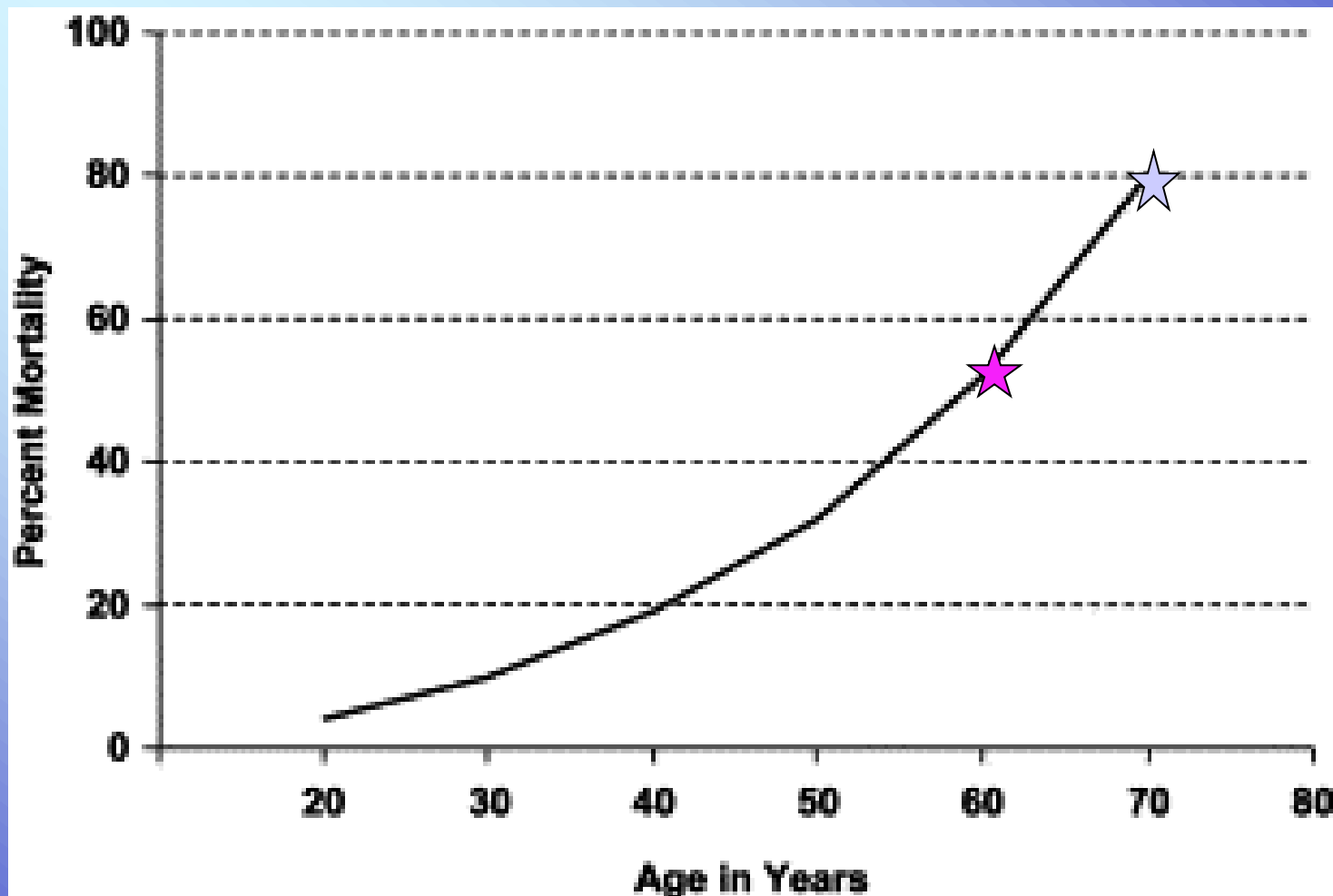
להומוזיגוטים רמות כולסטרול בפלסמה פי 5

HTZ אסימפטומטים עד הבגרות ואחר כך יופיעו

קסנטומות וכסיבוק עיקרי IHD

50% סיכון לאוטם שריר הלב עד גיל 50

Mortality in FH



רק 50% מהחולים חיים מעבר לגיל 60

רק 20% מהחולים חיים מעבר לגיל 70

קריטריונים לאבחנה של FH



קליניקה ואנמנזה

רמות הכולסטרול (TC and LDL-C calculation)
קסנטומות גידיות וקסנטלזמות עוריות
תורשה דומיננטית



Genetic diagnosis

אבחנה של מוטציה בגן המקודד
לקולטן ל LDL

Familial Hypercholesterolemia

תורשה אוטוזומלית דומיננטית

שכיחות הטרוזיגוט 1 ל-500

רמת כולסטרול גבוהה פי 2-3 מהנורמה

שכיחות הומוזיגוט 1 ל-1,000,000

רמת כולסטרול מעל פי 5 מהנורמה

תוארו למעלה מ-800 מוטציות בקולטן LDLR:

Null ; Transport Defective ;

Binding Defective; Internalization

Defective; Recycling Defective

אבחנה מעבדתית

להטרוזיגוטים רמות LDL-כולסטרול בפלסמה
מעל 160 מ"ג%

להומוזיגוטים רמות LDL-כולסטרול בפלסמה
מעל 400 מ"ג%

Familial Hypercholesterolemia

● אנמנזה משפחתית של מחלת לב טרשתית מופיעה החל מהעשור השלישי והרביעי לחיים. עד גיל 60, 85% מהחולים סובלים מאוטם בשריר הלב או מאירוע מוחי.

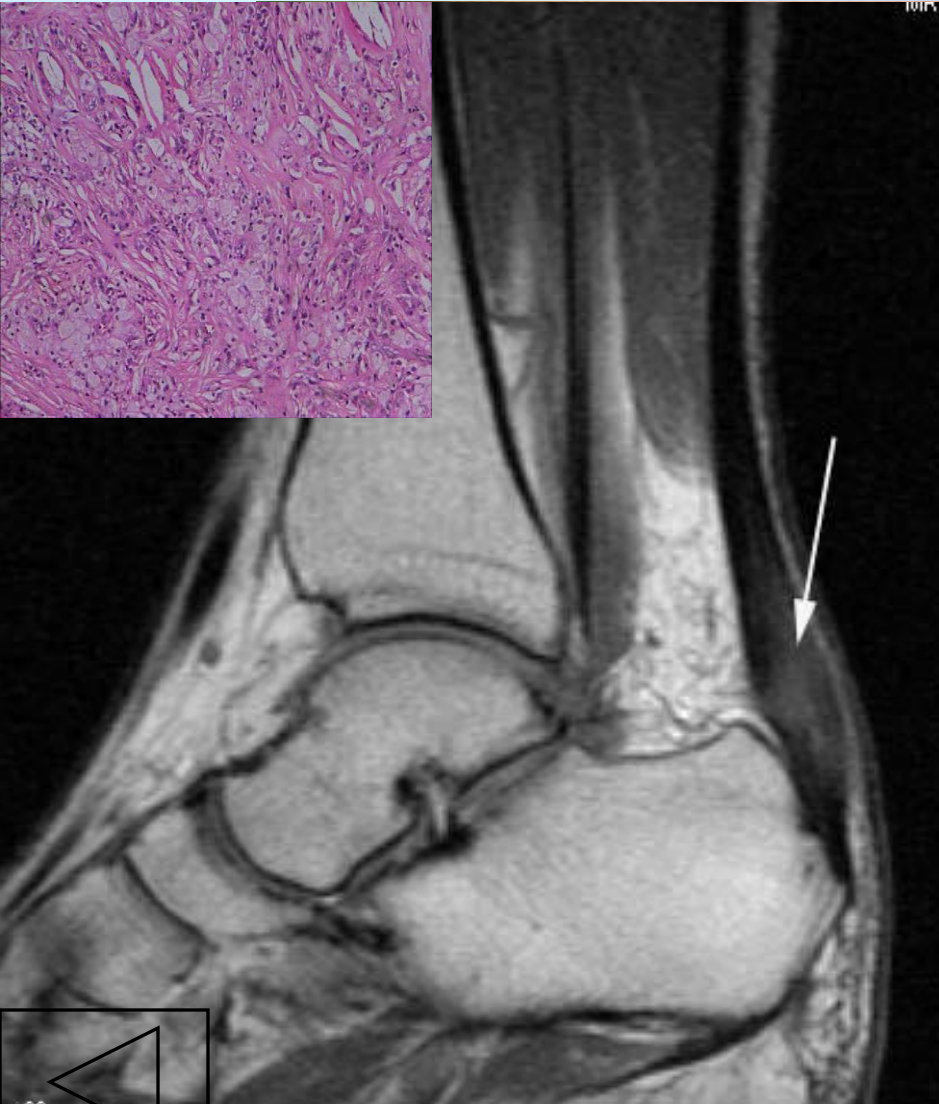
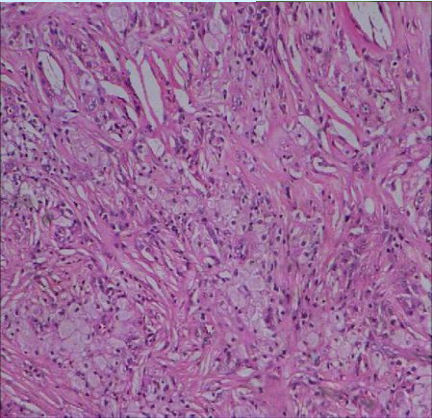
● ממצאי הבדיקה הגופנית:

1. קסנטומות

2. קסנטלזמות

3. קשת כולסטרול בעין

Familial Hypercholesterolemia



Familial Hypercholesterolemia

קסנטלזמות



www.mrcophth.com

Familial Hypercholesterolemia

קשת כולסטרול בעין (Arcus Lipemis)



Familial Hypercholesterolemia

NCEP – National Cholesterol

Education Program

דיאטה לפי step-I (הגבלה ל 300 מ"ג כולסטרול
ביממה) ובמידת הצורך step-II (הגבלה ל 200 מ"ג
כולסטרול ביממה)

בדיאטה ניתן להשיג עד 15% ירידה ב- LDL

פעילות גופנית אירובית ותוספת חומצת שומן

חד בלתי רוויות, (שמן זית או קנולה), מסייעים

בהעלאת HDL

Familial Hypercholesterolemia

טיפול תרופתי (תמיד לאחר תזונתי)

סטטינים מאושרים כיום, בארץ, לשימוש מגיל 10,

נערכו מחקרים קליניים לגבי שימוש בהם מגיל 8

רזינים (Questran) מותרים לשימוש מגיל 6.

באין תגובה מספקת לסטטינים, ניתן להוסיף

טיפול גם רזינים

אזטרוול (EZETROL) יעיל ולא מואשם מרה

פטימונט בלופטם. פחות כולסטרול. הירידה בכמות

כולסטרול במסלול האנטרו-הפטי מעלה את כמות

הקולטנים לכולסטרול בתאי הכבד כדי להשיג יותר

uptake של LDL מהדם וכך מושגת גם ירידה

בייצור הכולסטרול האנדוגני בכבד.

FAMILIAL COMBINED HYPERLIPIDEMIA (FCHL)

מחלה המועברת בתורשה אוטוזומלית דומיננטית;
הפגם הגנטי טרם אותר, כנראה פוליגני

שכיחות 1:200

גורמת לכ-10% ממקרי מחלות הלב

FAMILIAL COMBINED HYPERLIPIDEMIA (FCHL)

ממצאים קליניים

השמנת יתר שכיחה מעל לגיל 20

בעשורים השני והשלישי לחיים ניתן למצוא עליה

בליפופרוטאינים עשירים ב apoB (LDL ו-VLDL)

ולפיכך נמצא עליה בכולסטרול מעל ל 250 מ"ג %

ובטריגליצרידים מעל ל 250 מ"ג %

FAMILIAL COMBINED HYPERLIPIDEMIA (FCHL)

טיפול תזונתי

• חינוך לתזונה נכונה ; דלת שומן, כולסטרול
ופחמימות זמינות

• במקרה של משקל עודף תסייע ירידה במשקל
להפחתת כמות השומנים בדם

FAMILIAL COMBINED HYPERLIPIDEMIA (FCHL)

טיפול תרופתי

● רזינים (Questran) מאושרים גם לילדים (מגיל 6),

ניתן להשיג ירידה עד 30% ב-LDL, אך תיתכן

עלייה של עד 50% בטריגליצרידים

● טיפול עם פיברטים ו/או סטטינים במבוגרים

● סטטינים מאושרים לשימוש בילדים מגיל 10

לשיקול לפי גורמי סיכון נוספים ובמקרי של

היסטוריה משפחתית של מחלות לב בגיל צעיר.

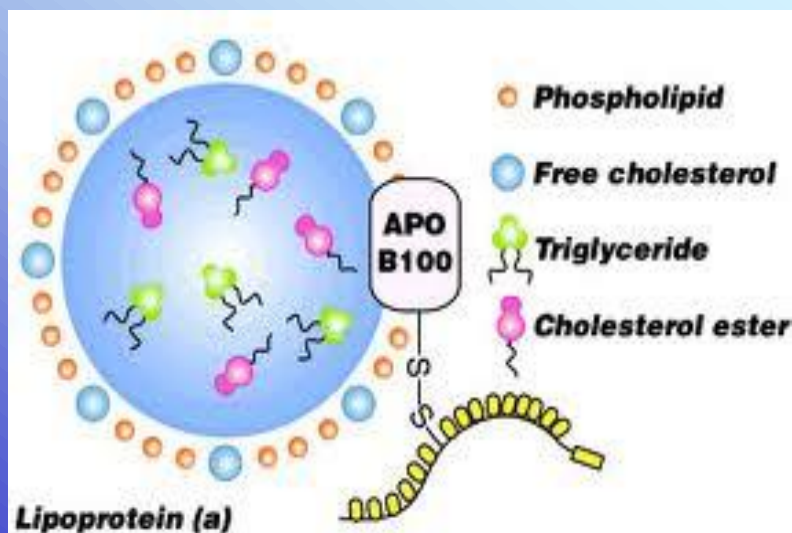
טיפול - ELEVATION OF Lp(a)

● חומצה ניקוטינית (מאושרת לטיפול מגיל 18)

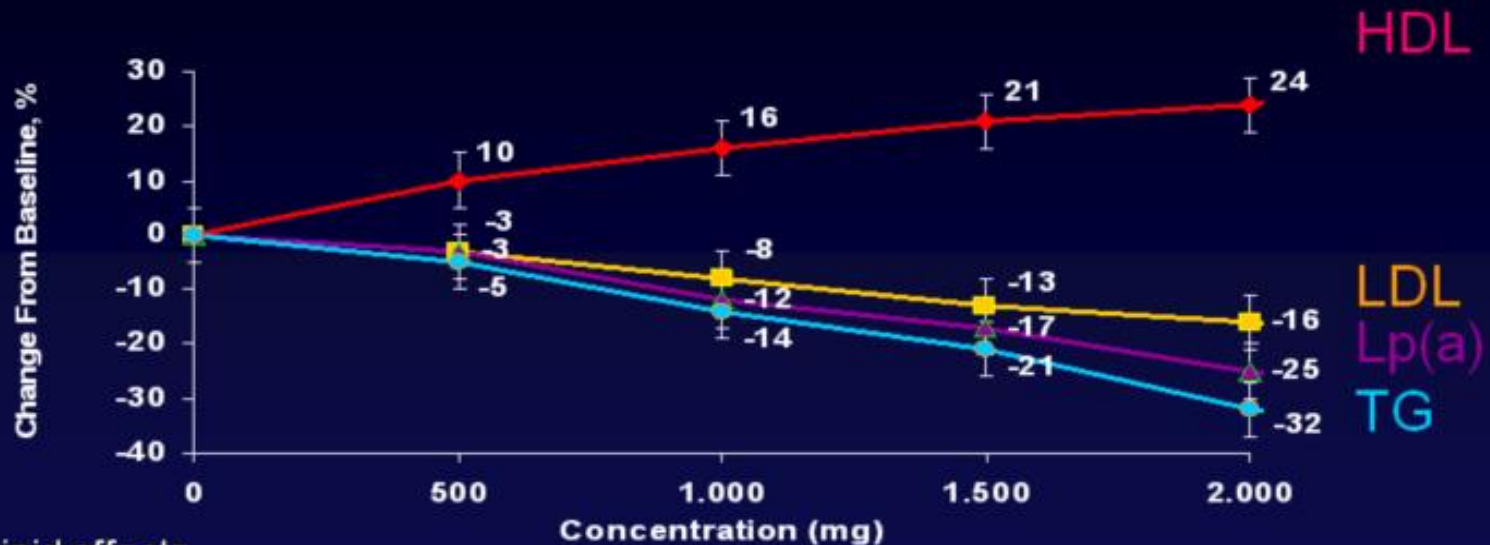
מורידה רמות Lp(a), מורידה רמות LDL

וטרגליצרידים ומעלה רמות HDL

● טיפול תזונתי ו/או תרופתי לפי רמת ה LDL



Niacin Raises HDL-C and Decreases LDL-C, TG, and Lp(a) in a Dose-Dependent Manner



- Lipid effects
 - Most potent agent for ↑HDL: 20%+; nonlinear
 - Favorable effects on LDL-particle density
 - ↓LDL (linear), TG, and Lp(a)
- Tolerability with concomitant statin therapy
 - No change in rate of liver adverse effects or myositis vs statin monotherapy

היפרליפידמיות משניות 1

- **Over Weight - Obesity**
- **Hypothyroidism**
- **Diabetes Mellitus**
- **Nephrotic syndrome and Renal failure**
- **Storage diseases: Glycogen, Tay-Zachs,
Nieman-Pick**

היפרליפידמיות משניות 2

- ❖ **Congenital Biliary Atresia and other causus of cholestasis**
- ❖ **Hepatitis**
- ❖ **Anorexia Nervosa**
- ❖ **Systemec Lupus Erythematosus - SLE**
- ❖ **Excessive Alcohol Intake**

היפרליפידמיות משניות 3

- Oral Contraceptives
- Other Drugs: 13-cis-retinoic acid, Thiazide diuretics, **HIV protease inhibitors, Immunosuppressants, Steroids** and some beta blockers.

טיפול בהיפרליפידמיה משנית

- מחלה יסודית
- במידת הצורך להסיק מטיפול ביתר כולסטרול משפחתי ולשקול טיפול תרופתי – סטטינים

מעבר הטונגרירו – ניו זילנד = TONGARIRO CROSSING



Risk factors גורמי סיכון לטרשת העורקים

רמות כולסטרול גבוהות ב LDL וב IDL

סוכרת

רמת HDL נמוכה בדם

יתר לחץ דם

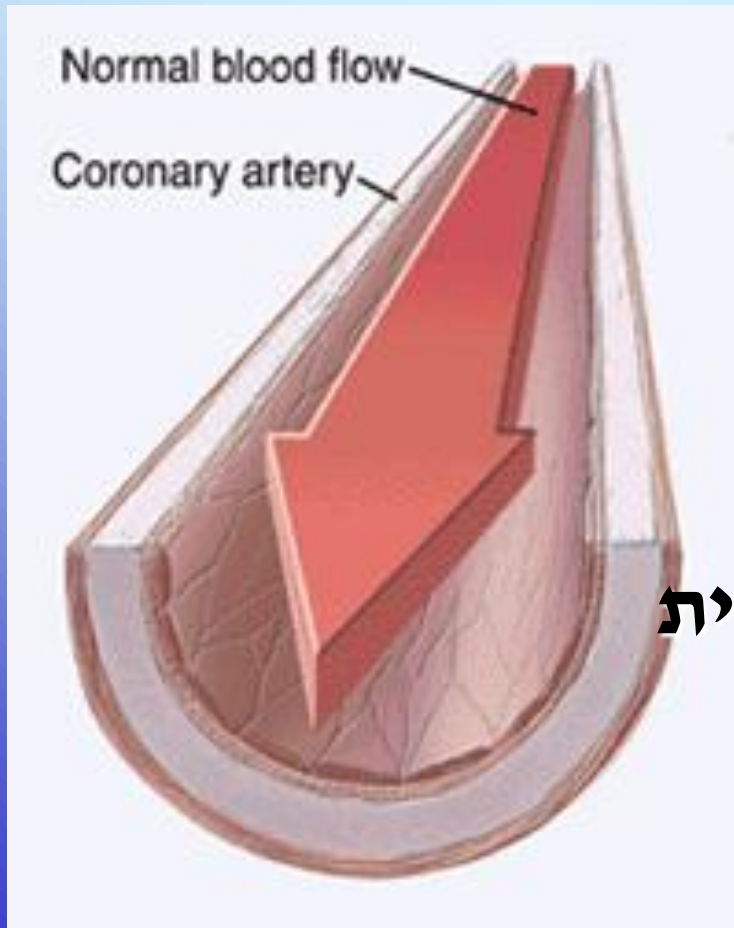
עישון

גורמים תורשתיים

השמנת יתר וחוסר פעילות גופנית

תהליך דלקתי

גיל מבוגר

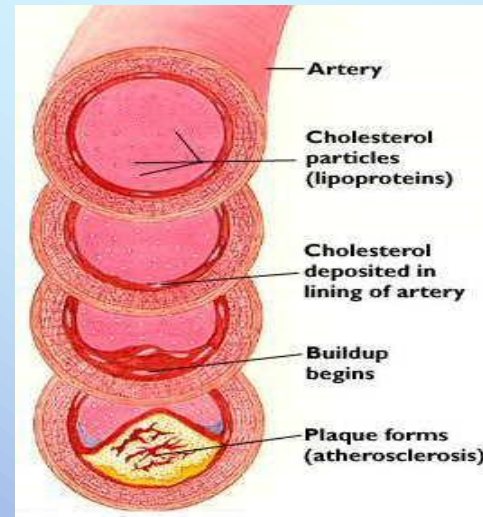
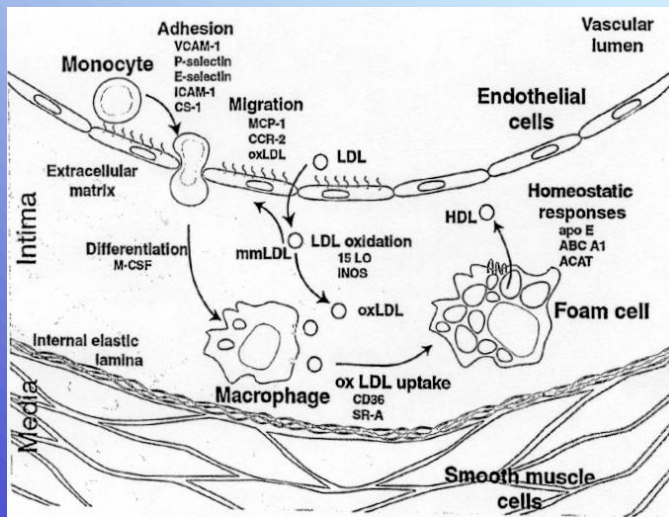


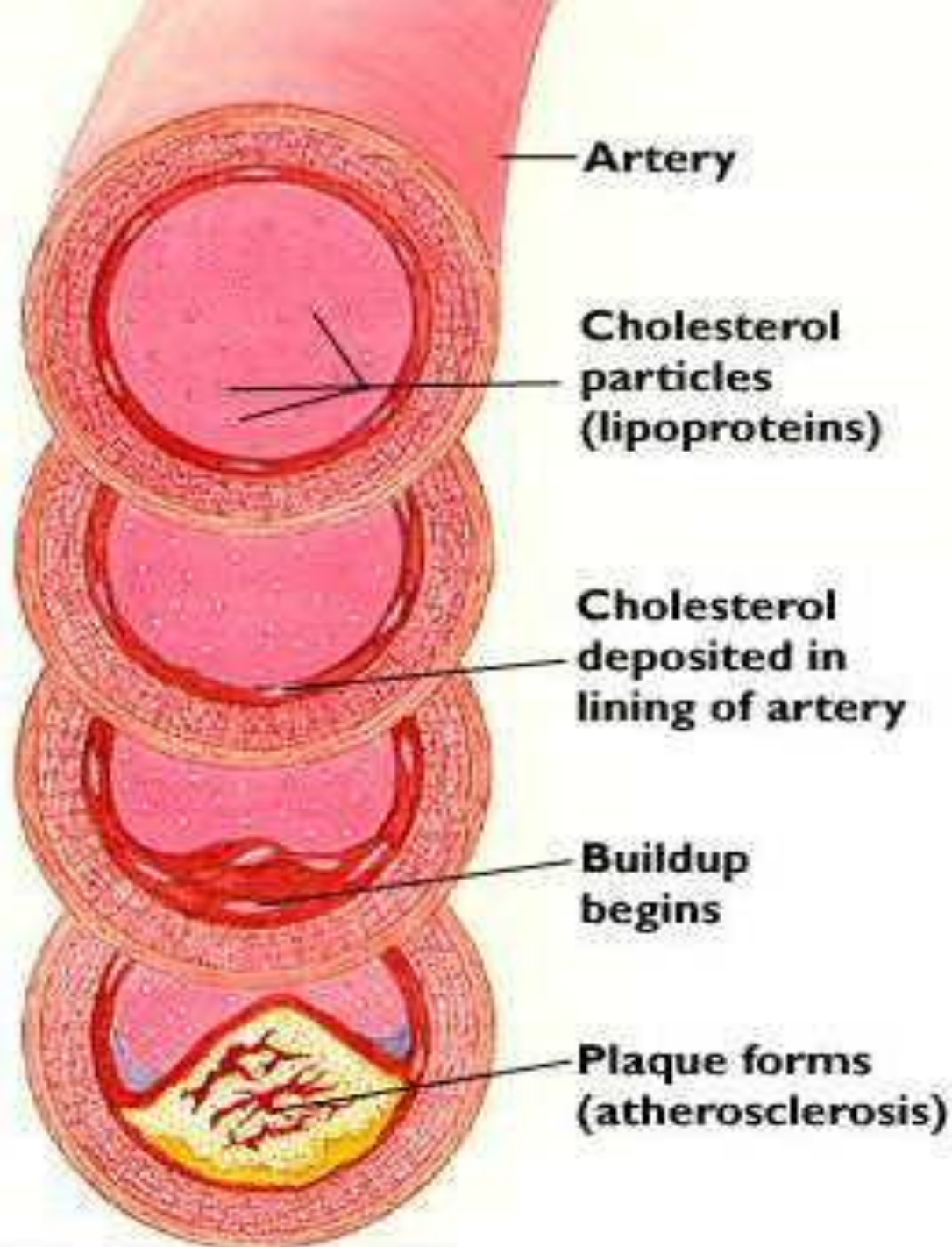
התפתחות טרשת העורקים

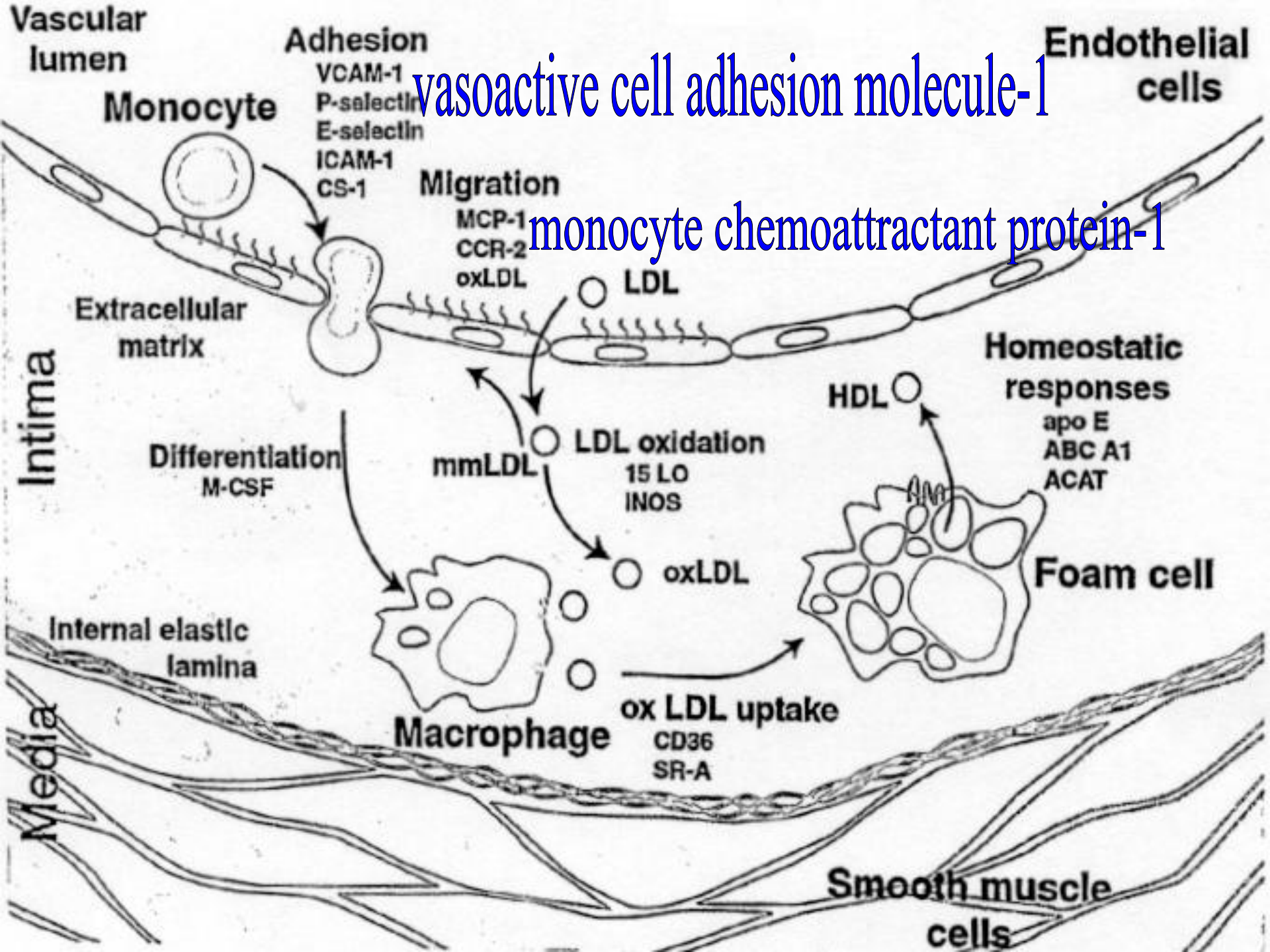
Atherosclerosis

תהליך המתחיל מילדות ונוטה להיות חמור יותר במידה וקיימים גורמי סיכון.

בתחילת התהליך fatty streaks ובהמשך התפתחות "plaques".







vasoactive cell adhesion molecule-1

monocyte chemoattractant protein-1

התפתחות טרשת העורקים

Atherosclerosis

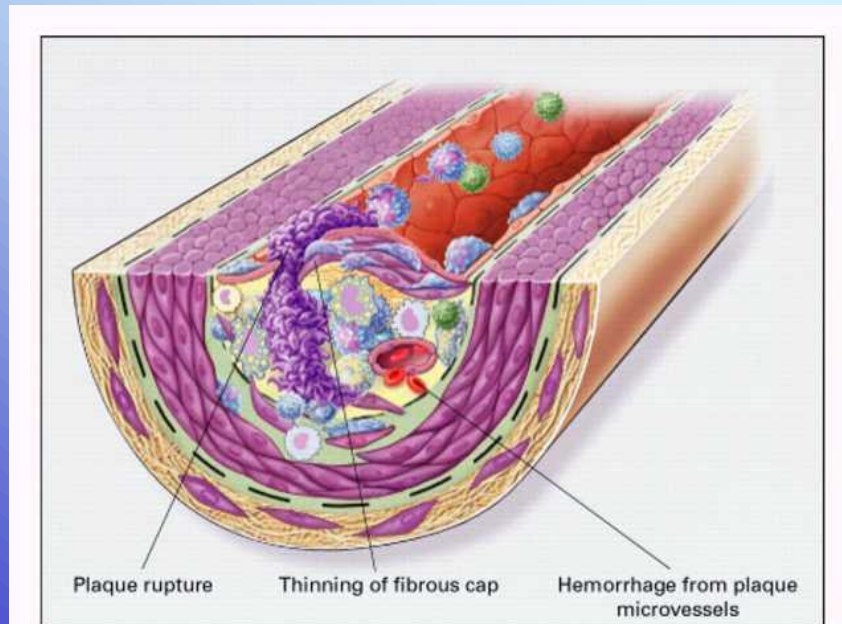
תאי השריר החלק **Smooth Muscle Cells**

מצויים בדפנות העורקים ובתגובה להפרשת

ה **Growth Factors** מהמאקרופג'ים (חומרים

מקבוצת הציטוקינים) הם מתרבים ומופיע בהם

פיברוזיס.

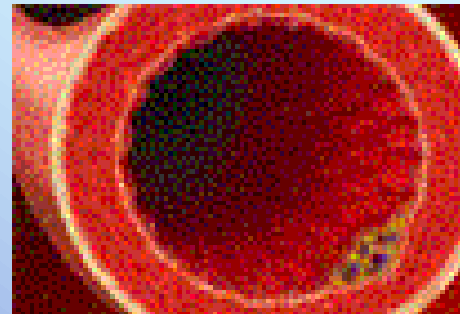
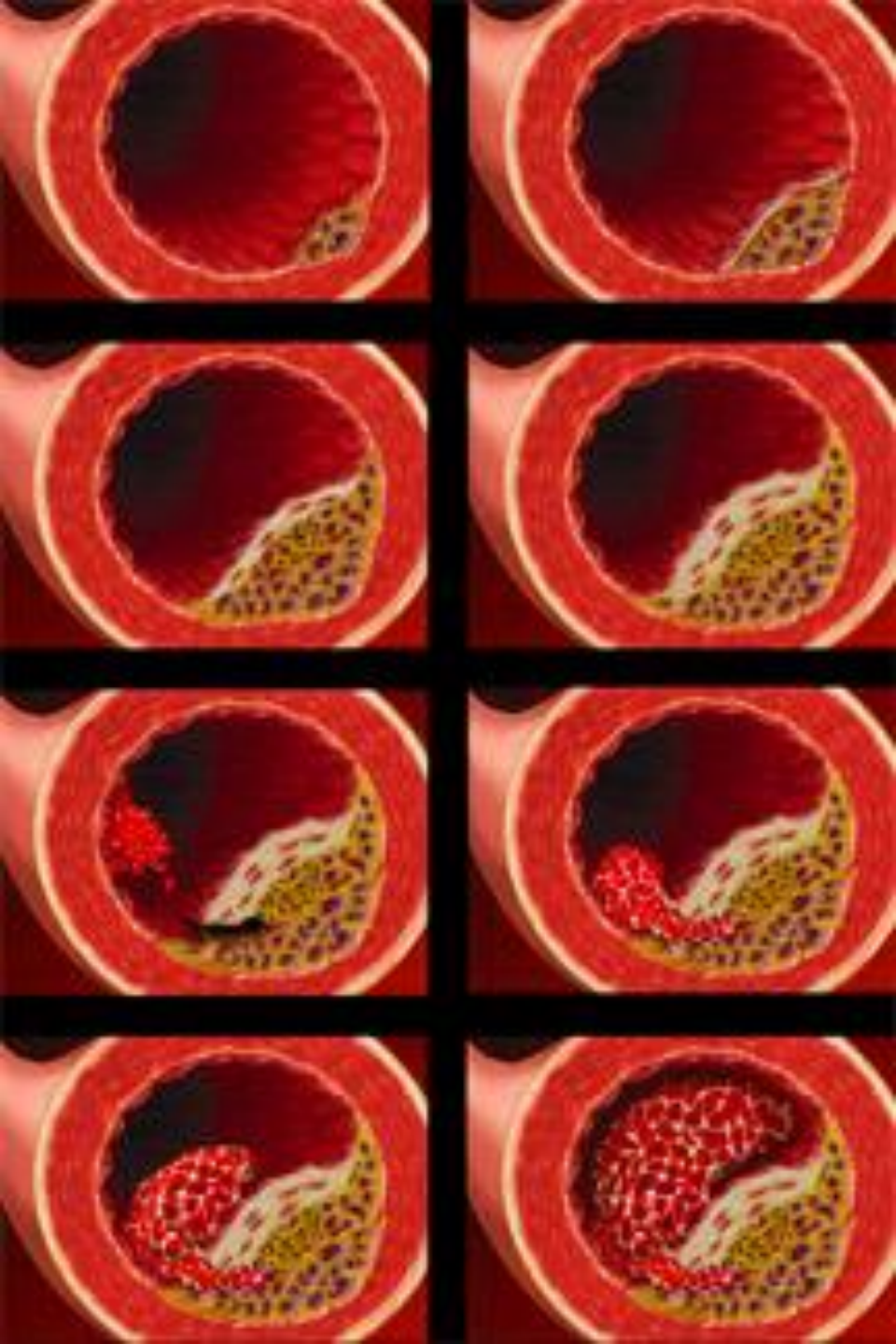


Adapted From N

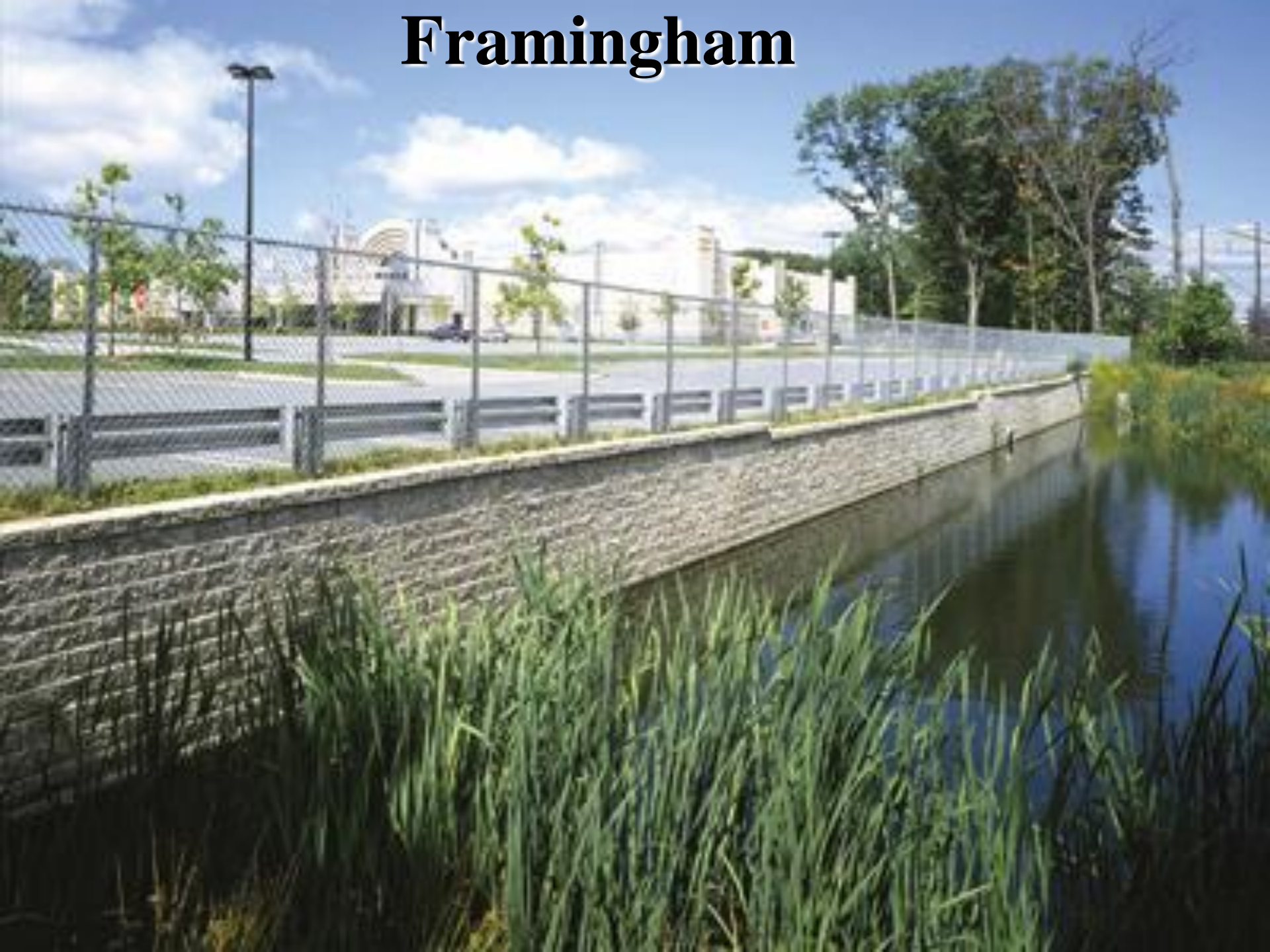
Engl. J Med.

1999

מבנה הפלק




Framingham



CHD 10 Years Risk According to Framingham Study

הסיכון היחסי ללקות ב-CHD מחושב לפי
הנתונים הסטטיסטיים שנתקבלו ממחקר
מקיף זה שהחל בשנת 1949 בקרב אוכלוסיה
בריאה.

CHD 10 Years Risk According to Framingham Study

האלגוריתם לפי תחזית פרמינגהם (1991) 
מספק הערכה של הסיכון הכולל לחלות
במחלת לב טרשתית (הסיכון ללקות
באנגינה פקטוריס, באוטם שריר הלב או
במוות ממחלת כלילית) בטווח של עשר
שנים.

CHD 10 Years Risk According to Framingham Study

קיימים גיליונות ניקוד נפרדים עבור גברים
ועבור נשים. הפקטורים המשמשים
להערכת הסיכון:

✓ גיל

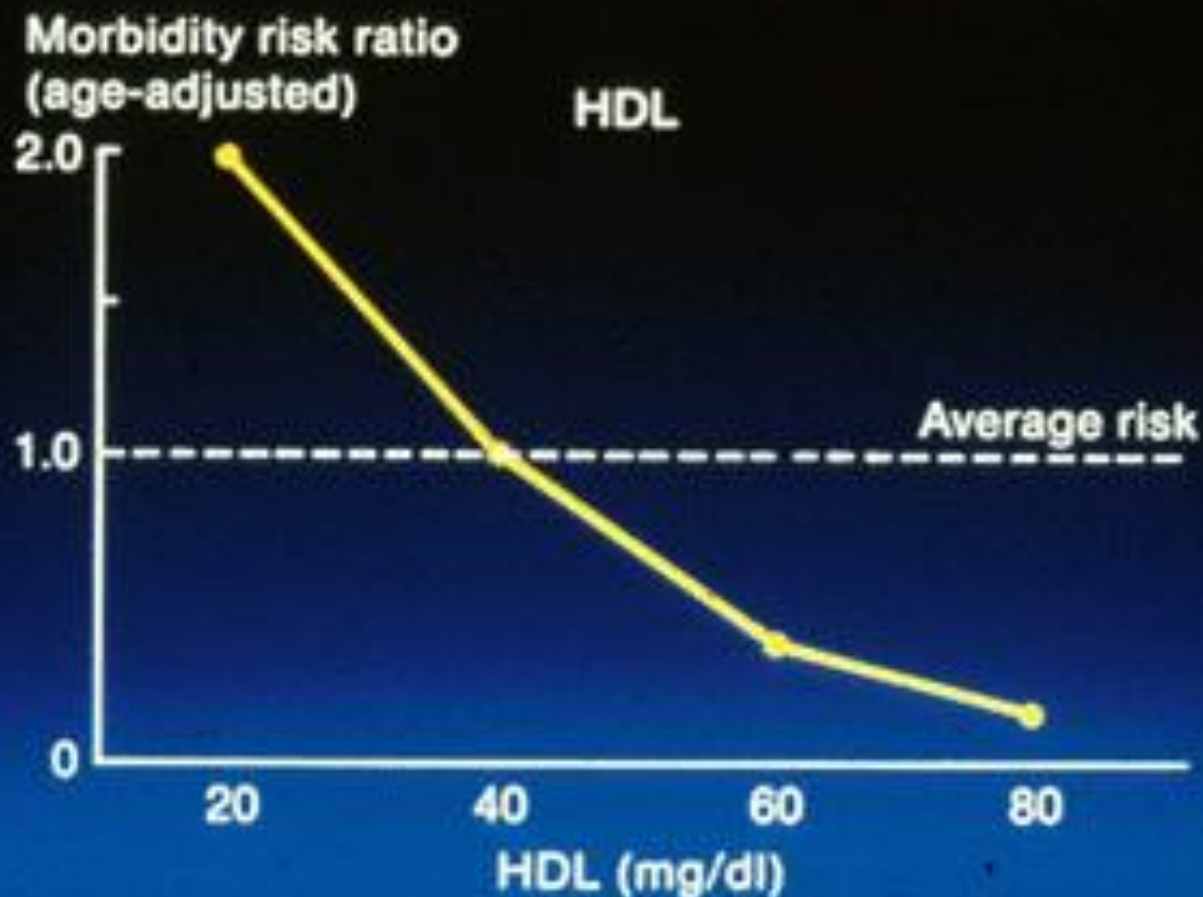
✓ רמת הכולסטרול הכולל בדם

✓ כולסטרול HDL

✓ לחץ דם

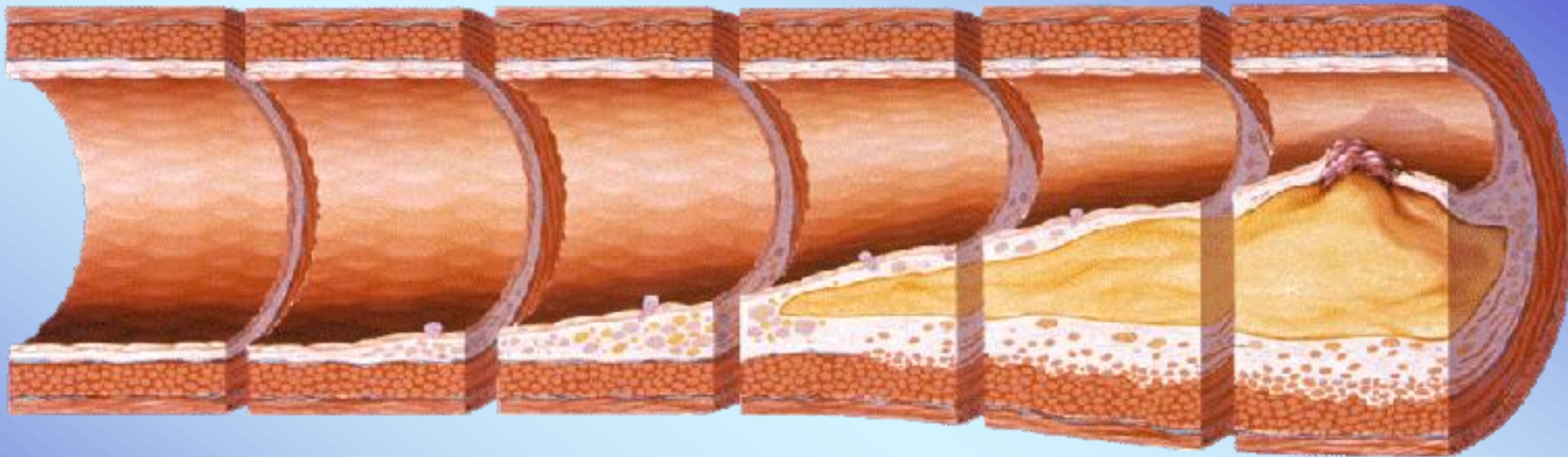
✓ עישון סיגריות

HDL-CHOLESTEROL AND CHD RISK (Men in Framingham, MA)



Atherosclerosis Timeline

Foam Cells Fatty Streak Intermediate Lesion Atheroma Fibrous Plaque Complicated Lesion/Rupture



Endothelial Dysfunction

From first decade

From third decade

From fourth decade

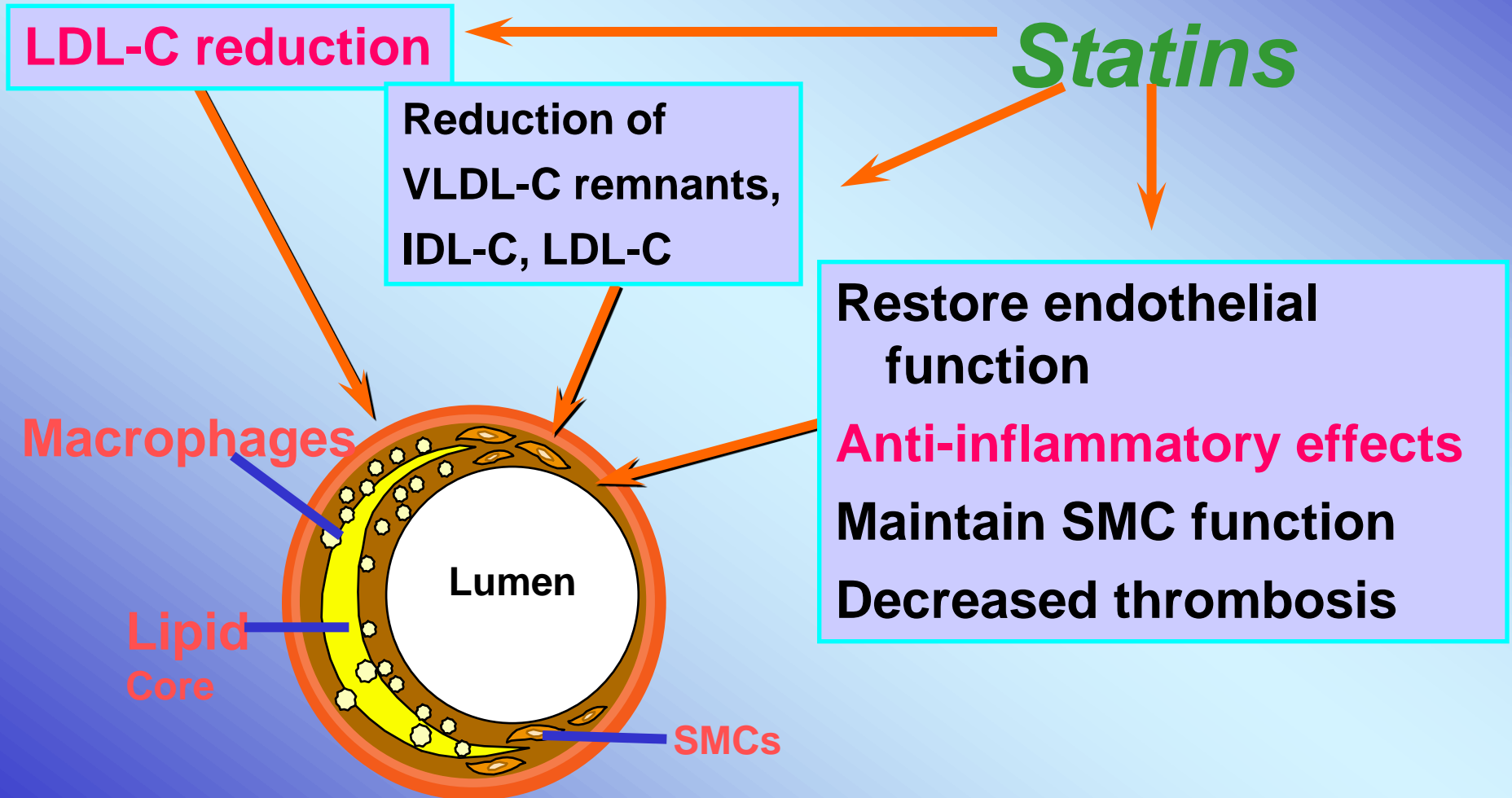
Growth mainly by lipid accumulation

Smooth muscle and collagen

Thrombosis, hematoma

המשימה: האטת קצב התפתחות הטרשת

Mechanisms of Benefit of Statins



טיפול ומניעת מחלות טרשתיות

אבחון מוקדם של סיכון להתפתחות מחלת לב
טרשתית ומתן טיפול מונע מתאים מפחית
תחלואה באופן משמעותי וחוסך משאבים רבים

כיצד מאבחנים?

✓ אנמנזה משפחתית

✓ איתור נשאי התכונה ליתר שומנים

✓ מיפוי גורמי סיכון

טיפול ומניעת מחלות טרשתיות

❶ כיצד מטפלים?

✓ טיפול מונע: חינוך להרגלי בריאות, פעילות גופנית ותזונה

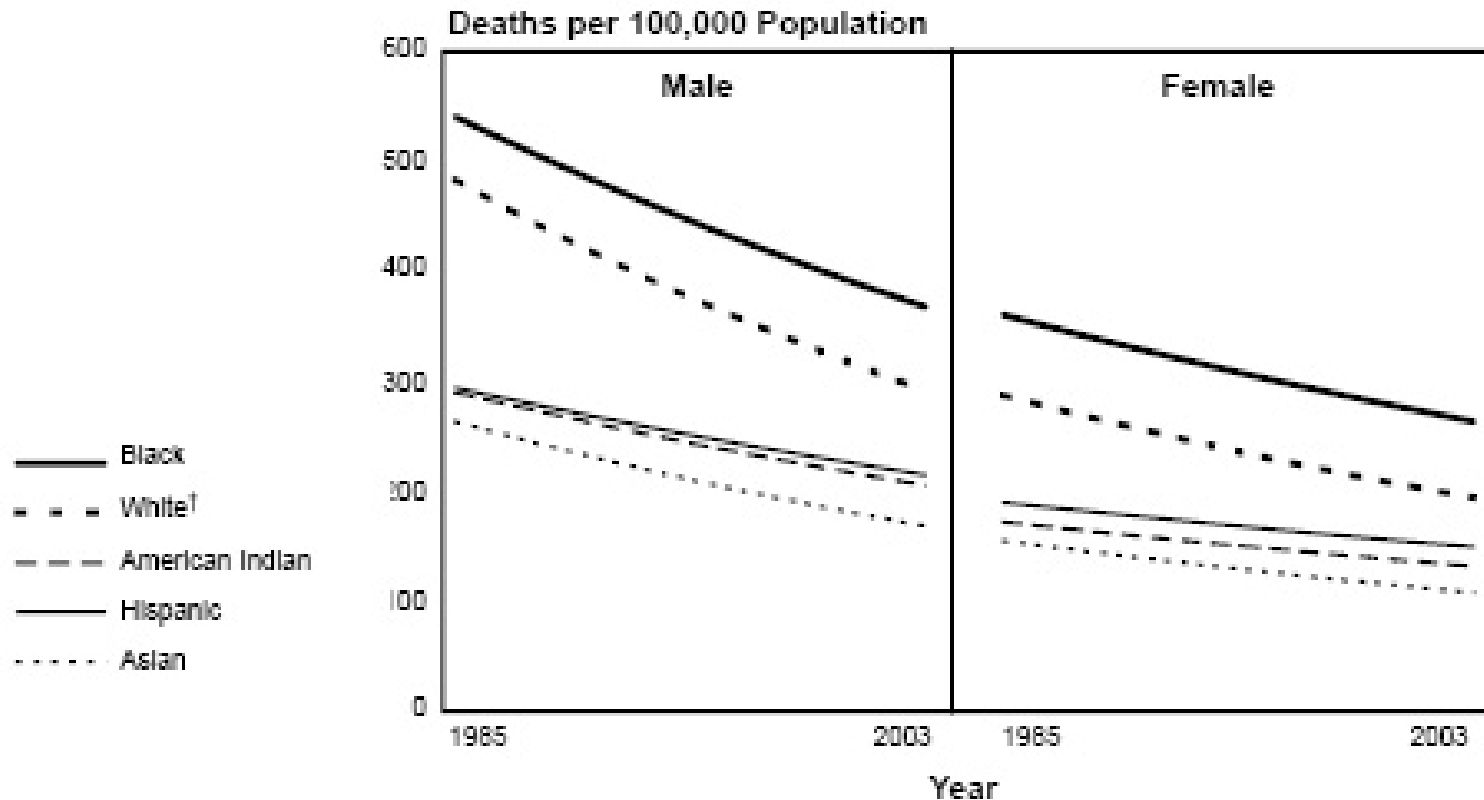
✓ ביצוע פעילות גופנית

✓ שמירה על תזונה דלת כולסטרול

✓ טיפול תרופתי עם סטטינים

ירידה בתמותה ממחלות טרשתיות לאחר הכנסת הסטטינים לטיפול

Death Rates* for Heart Disease by Gender, Race, and Ethnicity, U.S., 1985–2003



* Age-adjusted.

† Non-Hispanic.

Note: Each line is a log linear regression derived from the actual rates.

Source: Vital Statistics of the United States, NCHS.

Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: the younger the better

**Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A,
Van Trotsenburg AS, Van der Graaf A, De Groot E,
Wijburg FA, Kastelein JJP, Hutten BA**

Circulation 2007; 116:664-8

Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia a randomized, controlled trial

קריטריונים להשתתפות במחקר:

- **בנות ובנים בגילאים 8 עד 18 שנים**
- **אבחנה חד משמעית של יתר כולסטרול משפחתי במשפחת המטופל**
- **רמת LDL- כולסטרול גבוה מ-4.0 ממו"ל לליטר (155 מ"ג%)**
- **בתזונה דלת כולסטרול לפחות 3 חודשים לפני ההכללה במחקר**
- **מחלת לב טרשתית בקרוב משפחה מדרגה ראשונה או שניה בגיל צעיר מ 55 שנים**

Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia a randomized, controlled trial

טיפול:

• פרבסטטין או אינבו במשך 24 חודשים

• 20 מ"ג לגילאי 8-13

• 40 מ"ג לגילאי 14-17

Financial support: Prevention fund / Dutch Ministry of Health

Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia

<u>מרכיבי</u> <u>המזון(%)</u> :	חלבון	שומן כולל	שומן רווי	פחמימות
מומלץ	15	30	10	55
קבוצת מחקר	14	33	12	53
קבוצת ביקורת	13	35	14	51

Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia

תוצאות:

- 211 מתוך 214 ילדים סיימו את מלוא תקופת המחקר
- הפחתה של 25% בערכי LDL- כולסטרול בקרב קבוצת המחקר לעומת 0% בקבוצת הביקורת ($p < 0.0001$)
- עלייה של 7% ברמת HDL- כולסטרול בקרב קבוצת המחקר לעומת עלייה של 2% בלבד בקבוצת הביקורת ($p = 0.09$)
- טיפול תרופתי ללא תופעות לוואי משמעותיות

Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia

מסקנות בתום שנתיים מחקר:

• יעילות: נמצא שינוי משמעותי בערכי IMT בעורקי

התרדמה (carotid)

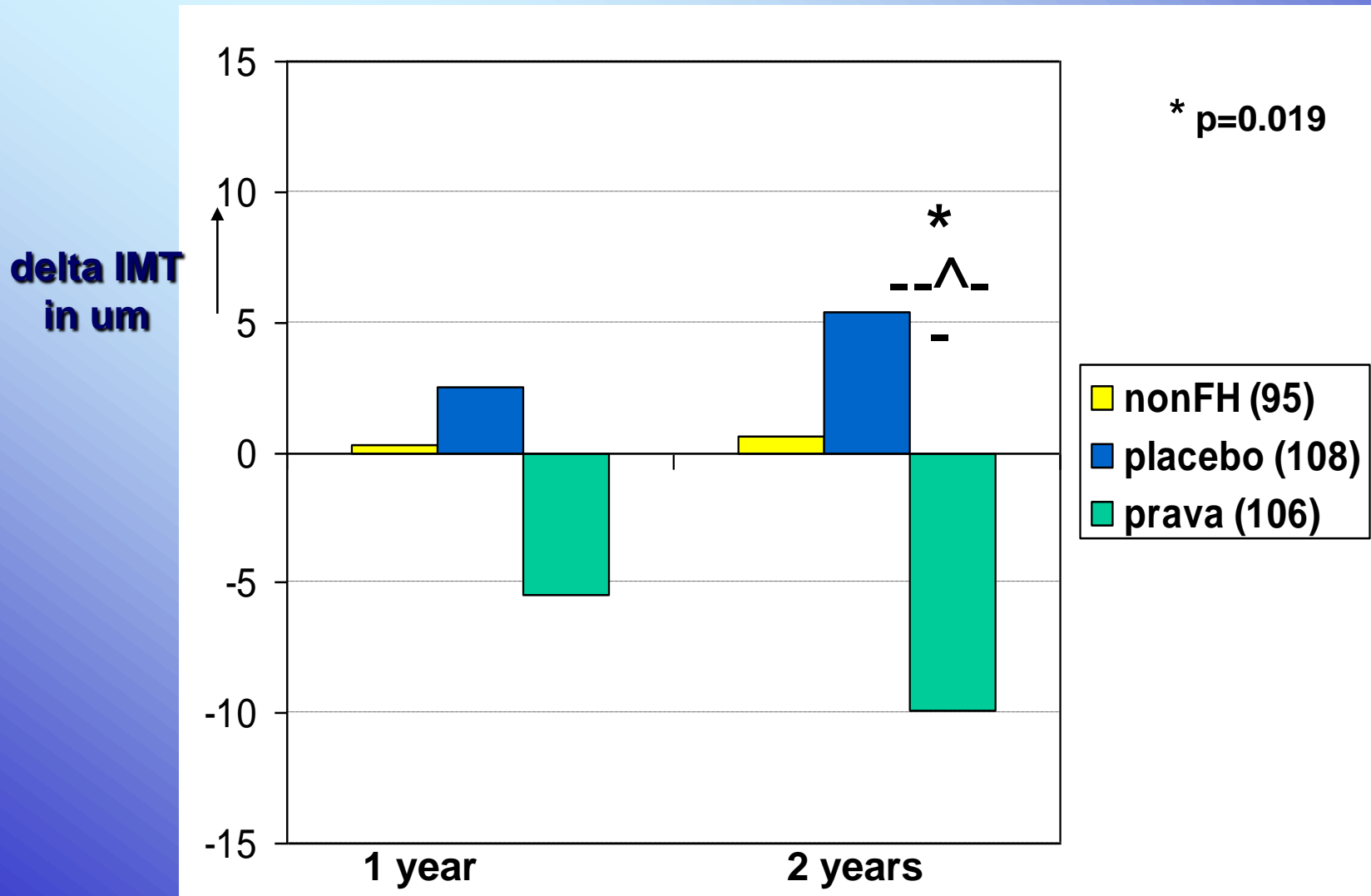
• בטיחות: גדילה והתבגרות ללא שינויים במדדים גדילה

ומדים הורמונליים

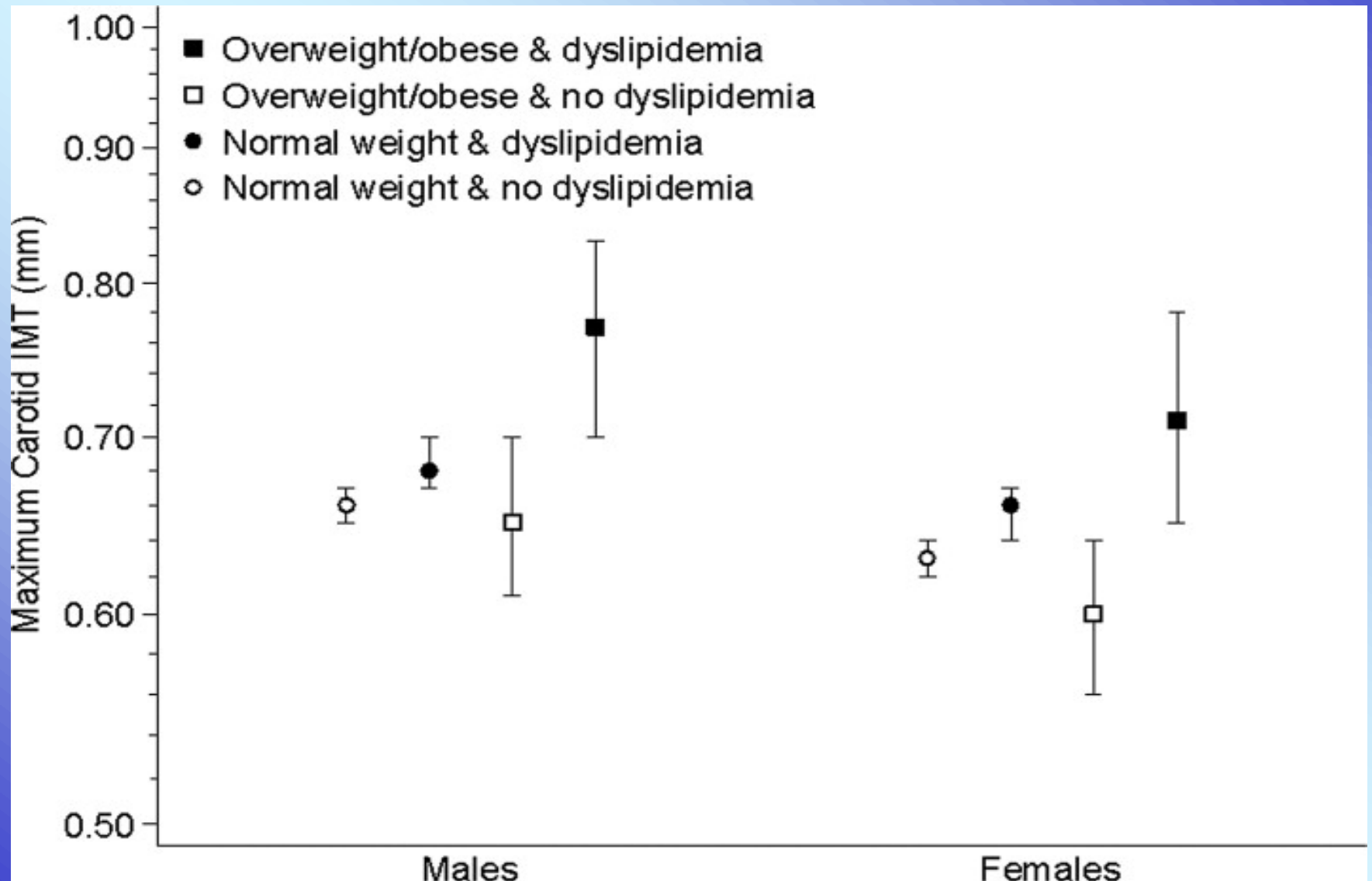
• בטיחות: ללא שינויים משמעותיים במדדים של אנזימי

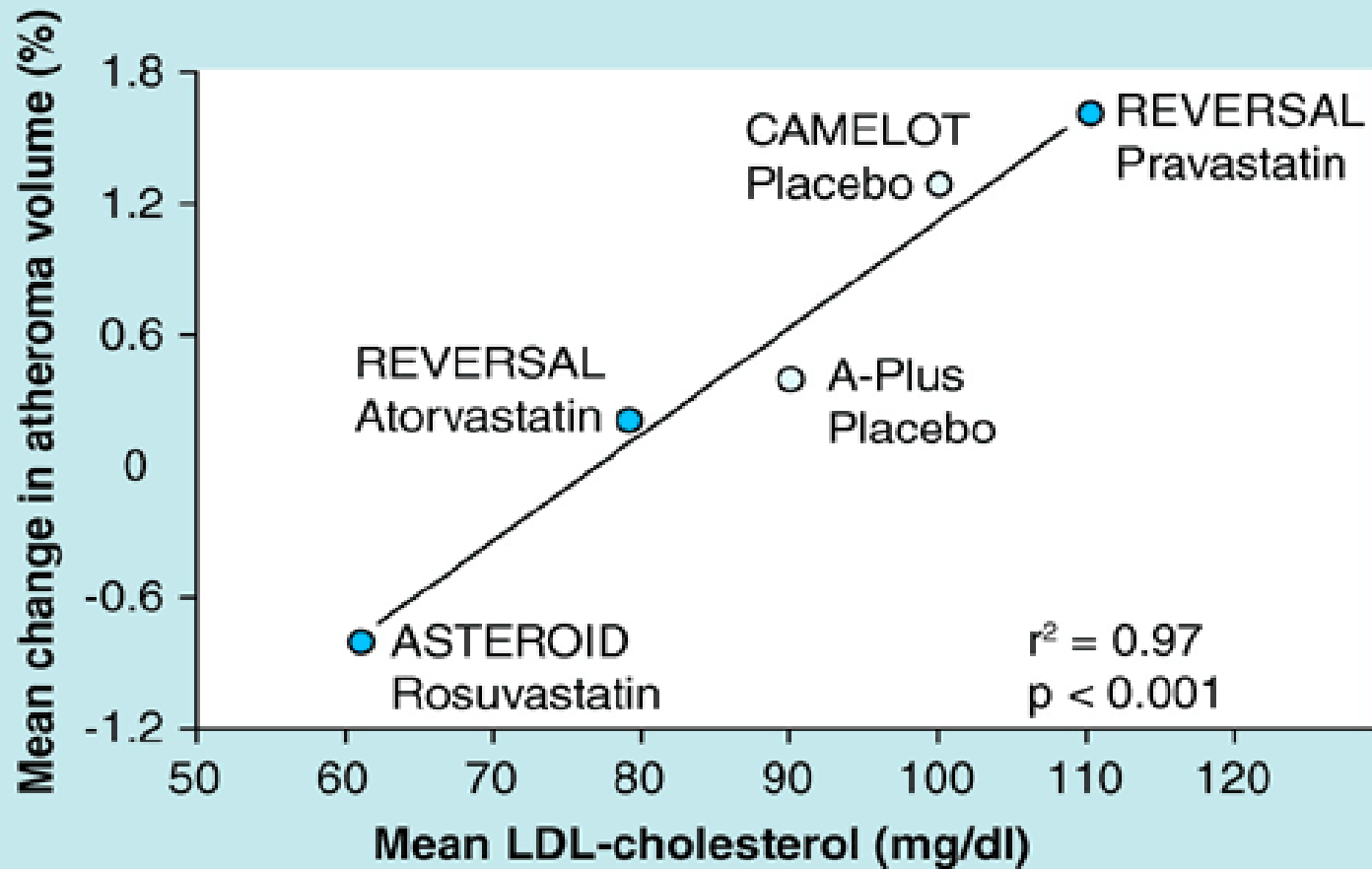
כבד ושריר

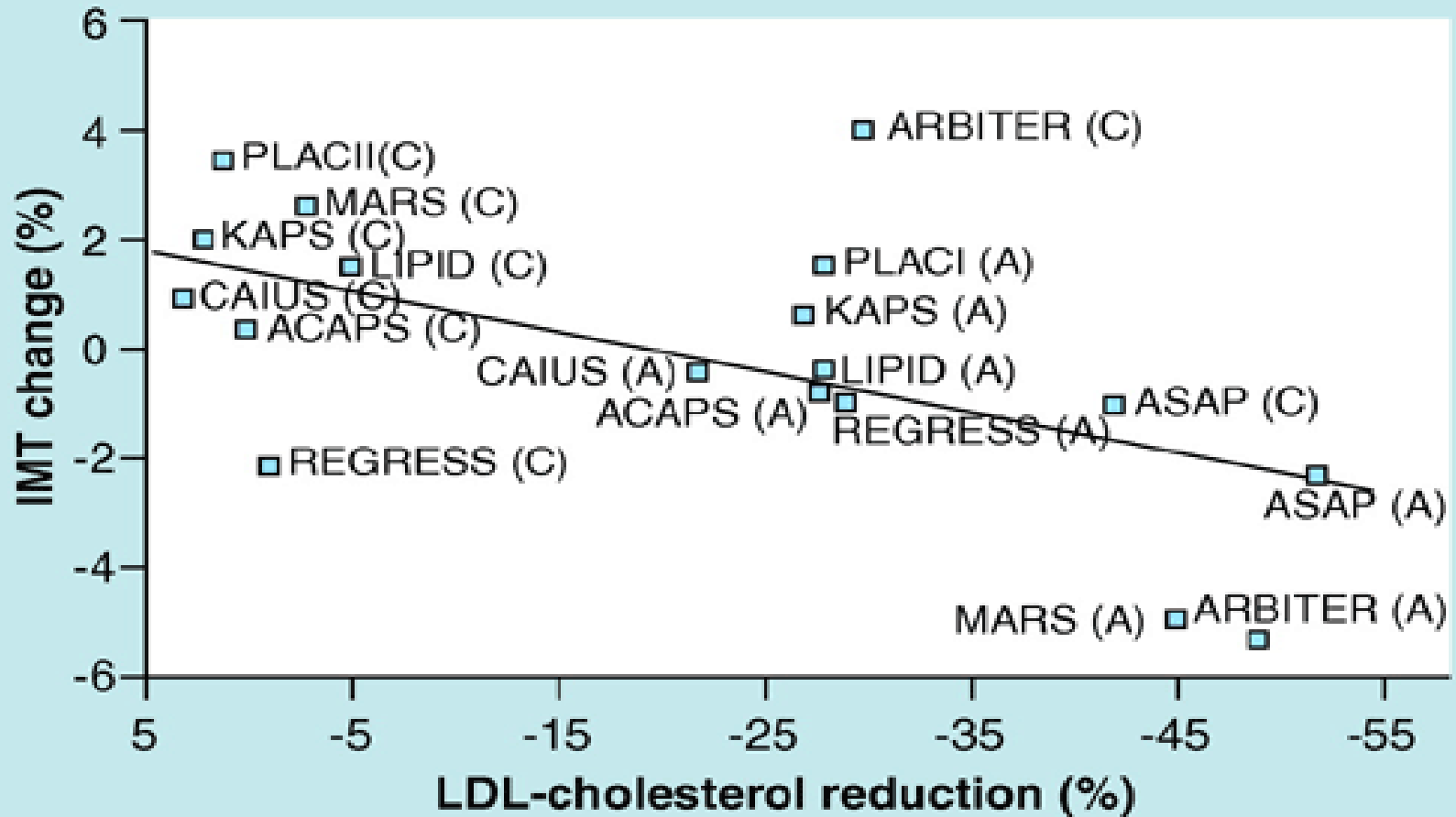
Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia



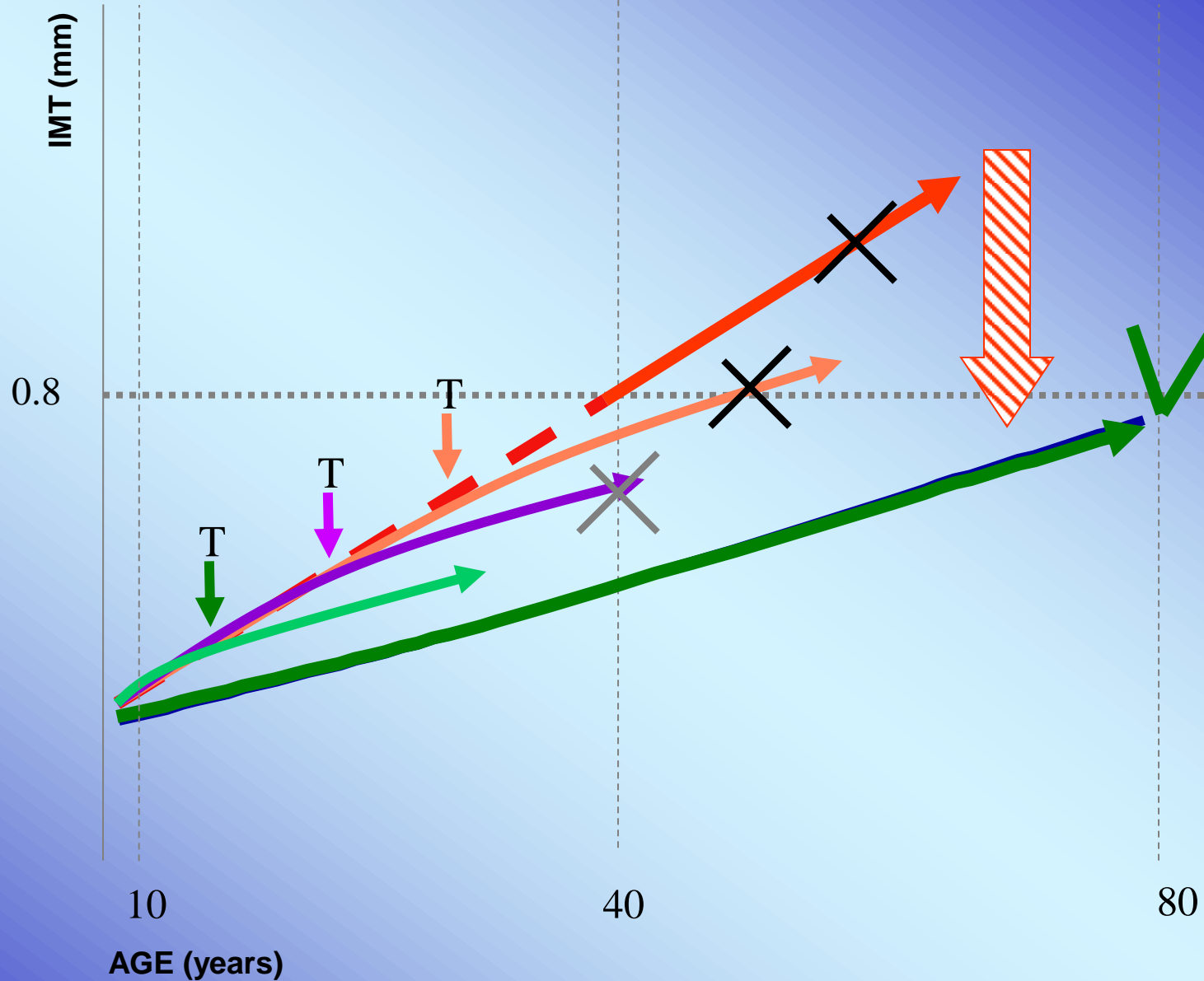
IMT – קשר למשקל ולדיסליפידמיה



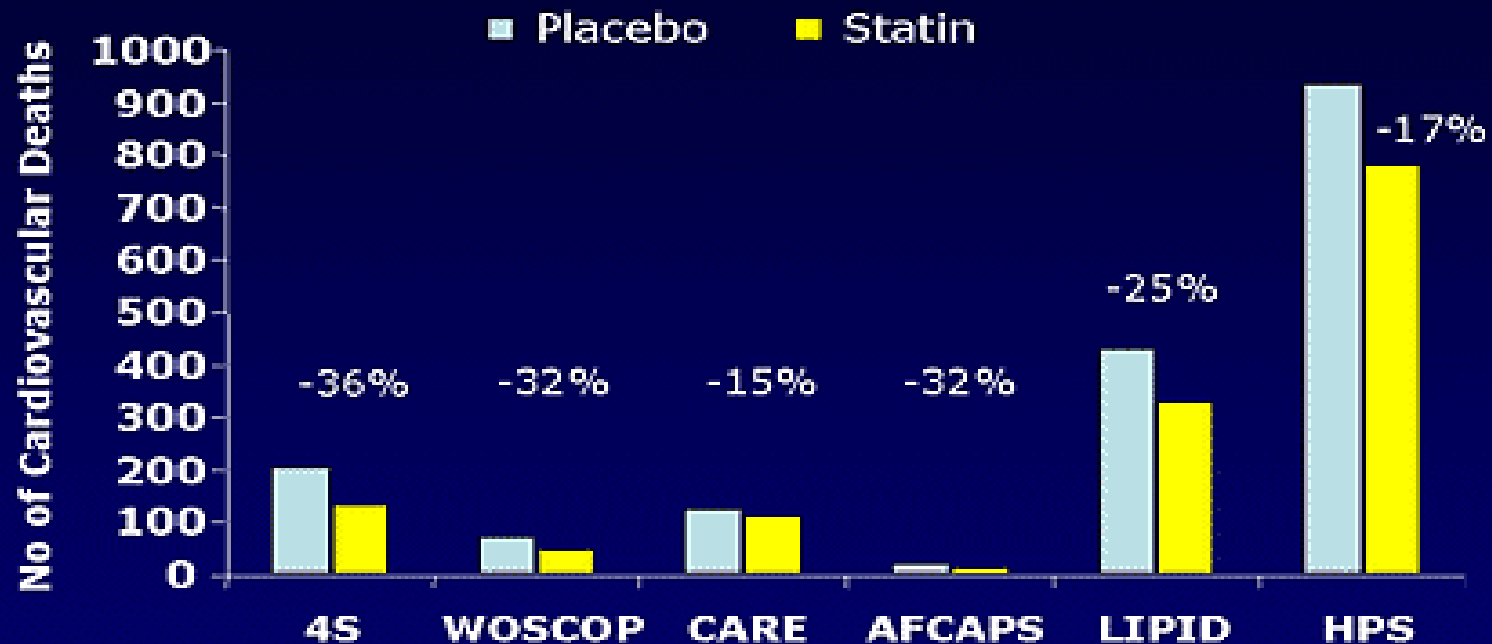




IMT – השפעת טיפול עם סטטינים



Risk Reduction in Placebo-Controlled Statin Trials



Modified from LaRosa J, et al. *JAMA*. 1999;282:2340-2346.

סיכום:

המלצות לטיפול בילדים עם יתר כולסטרול

- ילדים מתחת גיל 4- אין צורך במעקב
- גילאי 5 ומעלה- הדרכה לתזונה נכונה ולפעילות גופנית (המלצה לכל המשפחה)
- גילאי 10 ומעלה- התחלת טיפול תרופתי בסטטינים; אם ערכי LDL גבוהים ובהתחשב בגורמי סיכון נוספים. כמובן, במקביל להמשך הקפדה על תזונה ופעילות גופנית

סיכום:

המלצות לטיפול בילדים עם יתר כולסטרול

- טיפול ראשוני בסימבסטטין במינון התחלתי של 20 מ"ג
- ביקורת לאחר 3-6 חודשים טיפול (פרופיל שומנים, תפקודי כבד ו-CPK)
- אם לא הושג ערך מטרה ($LDL < 100$), הכפלת מינון תרופתי וביקורת כנ"ל
- אם לא הושג ערך המטרה גם במינון 40 מ"ג מעבר לסטטין יותר פוטנטי: אטורבסטטין או רוזובסטטין

תודה על ההקשבה והמשך יום מצוין



"היחידה לייצור כולסטרוול"

קילימנג'רו



Evolution of Cholesterol Guidelines

ATP-I (1988)

ATP-II (1993)

ATP-III (2001)

Diet, low-dose
non-statin
monotherapy

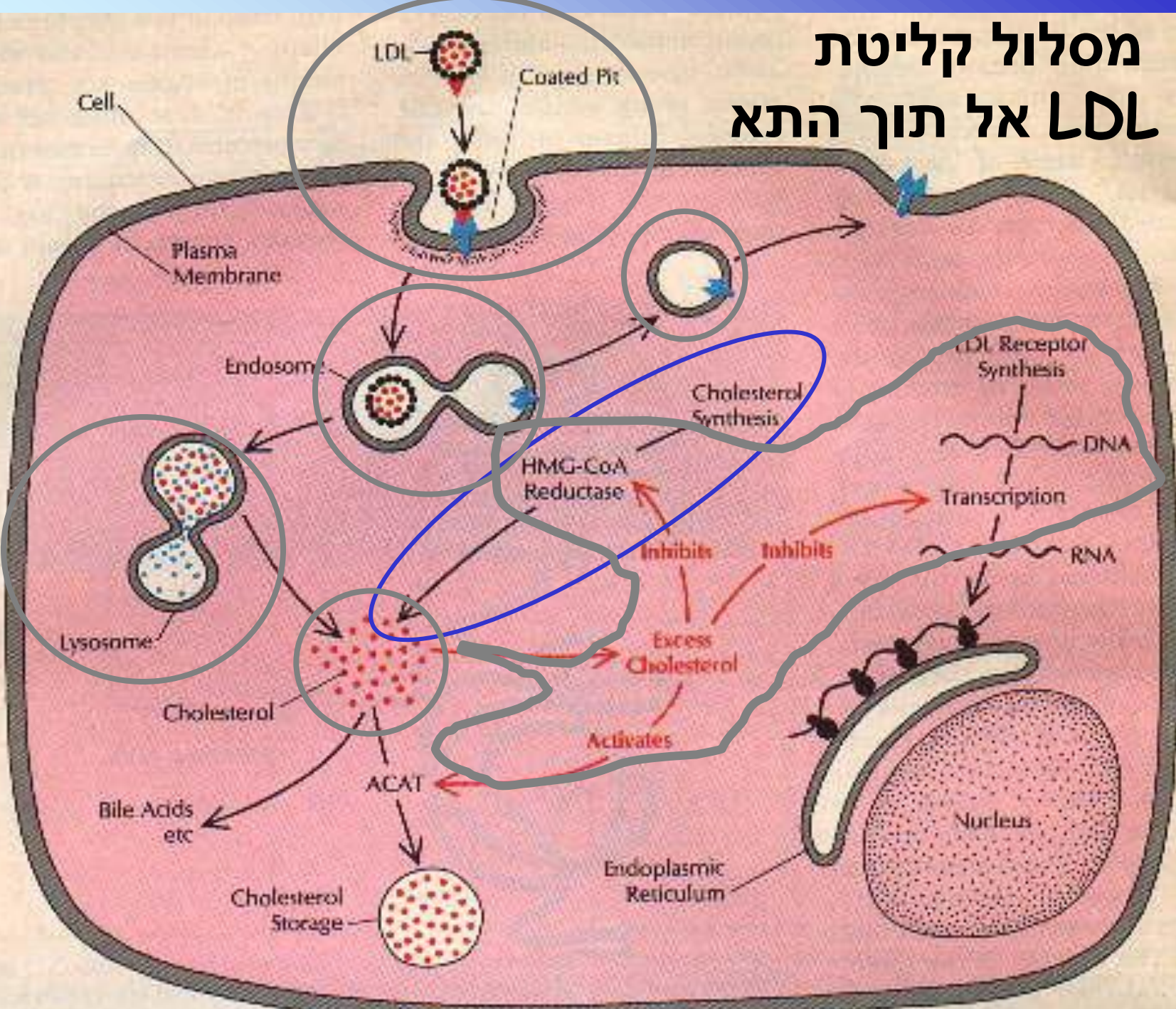
Low to moderate dose
statin monotherapy

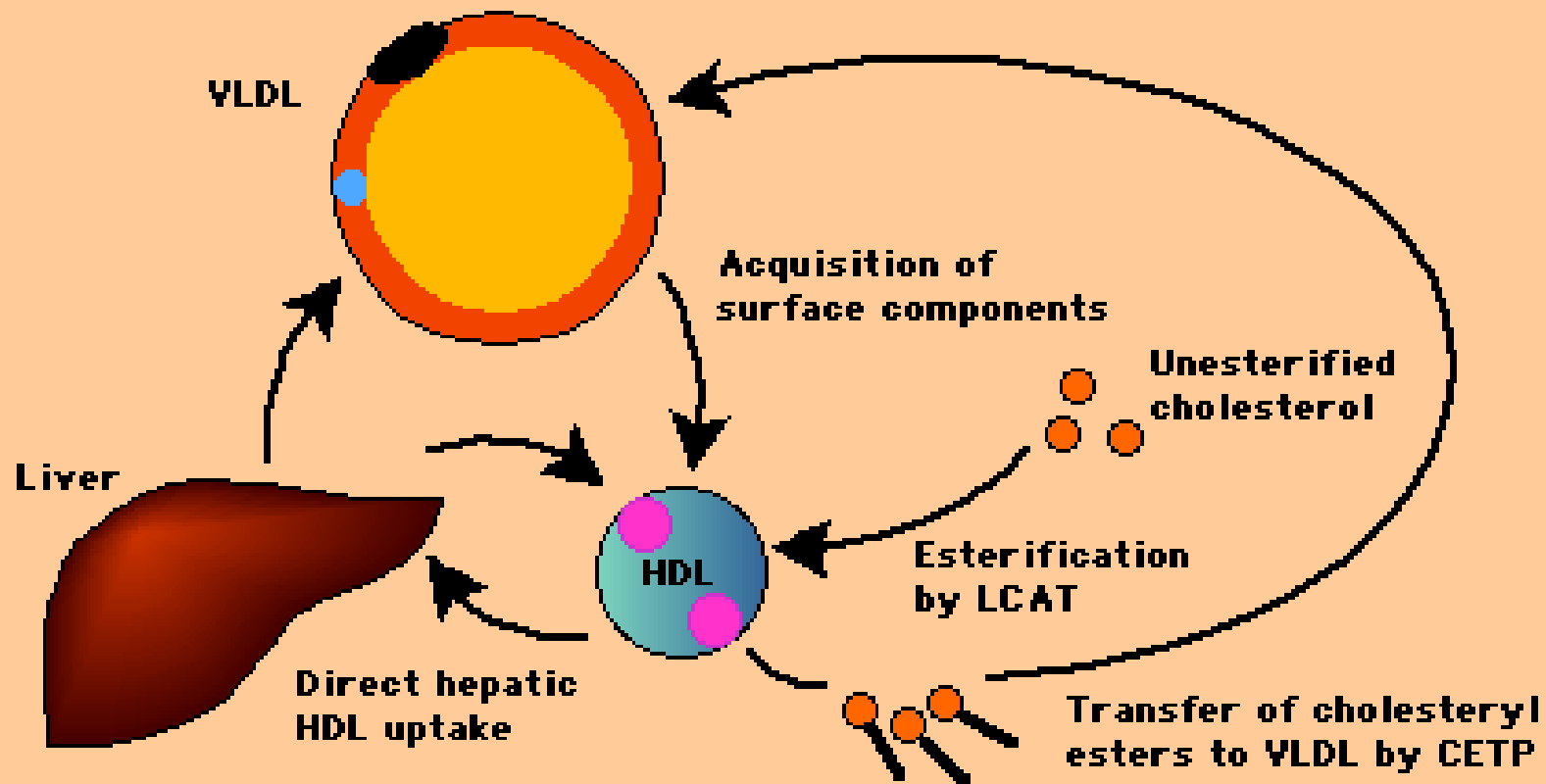
High-dose statin,
combination therapy



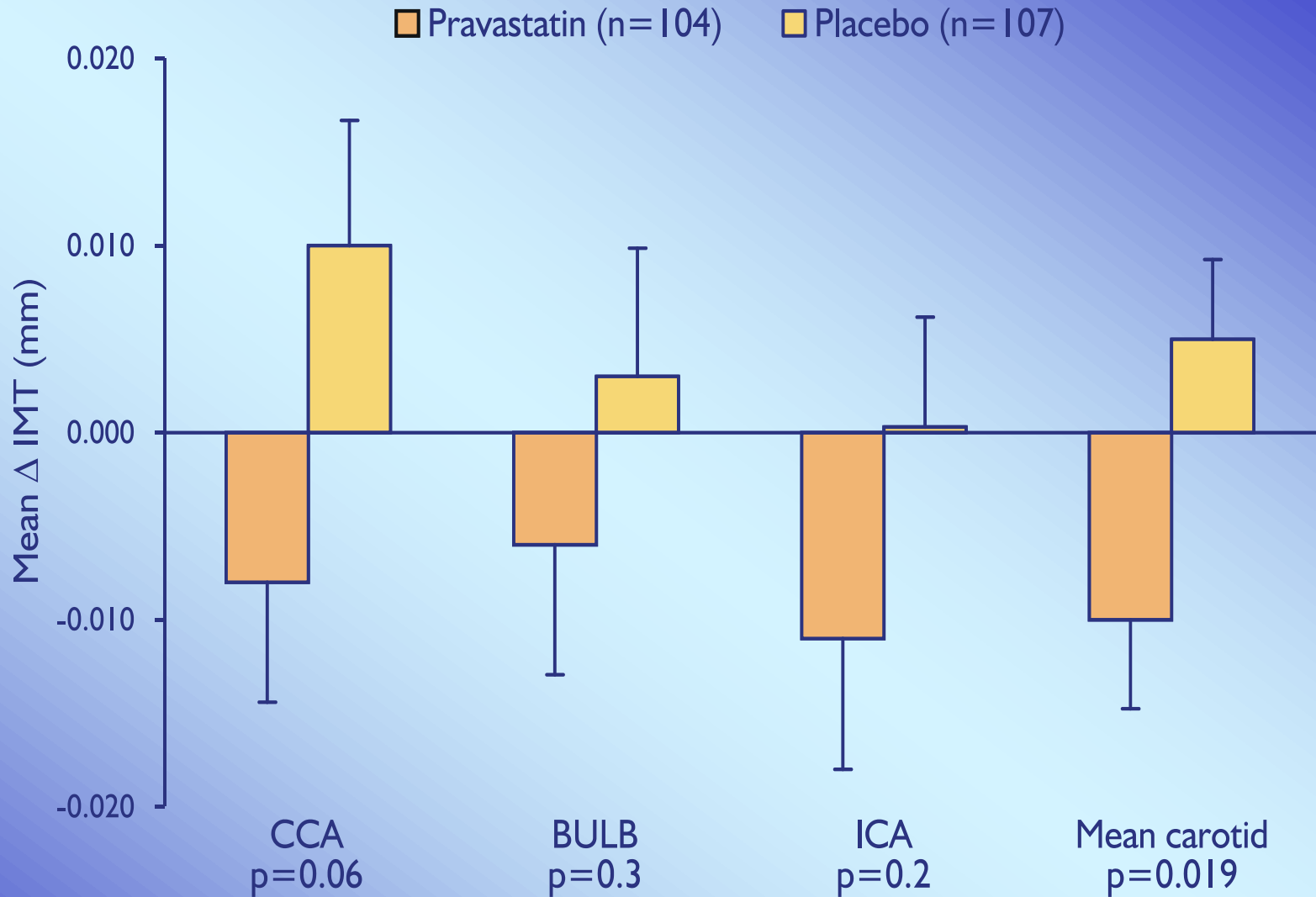
**Increasing aggressiveness of LDL
cholesterol-lowering therapy**

מסלול קליטת LDL אל תוך התא





Pathways of HDL metabolism The liver and intestines synthesize small nascent HDL particles. This is followed by the procurement of surface components (phospholipids, cholesterol, and apolipoproteins) derived from the lipolysis of chylomicrons and VLDL particles. Mature HDL particles acquire free cholesterol from tissue sites; this cholesterol is esterified by the plasma enzyme lecithin:cholesterol acyl transferase (LCAT), which is activated primarily by apolipoprotein A-I. Lipid transfer proteins, such as cholesteryl ester transfer protein (CETP), facilitate movement of these cholesteryl esters to apolipoprotein B-containing lipoproteins (VLDL, IDL, and LDL).



Mean changes from baseline in intima-media thickness at two years for three carotid artery segments and the mean carotid artery

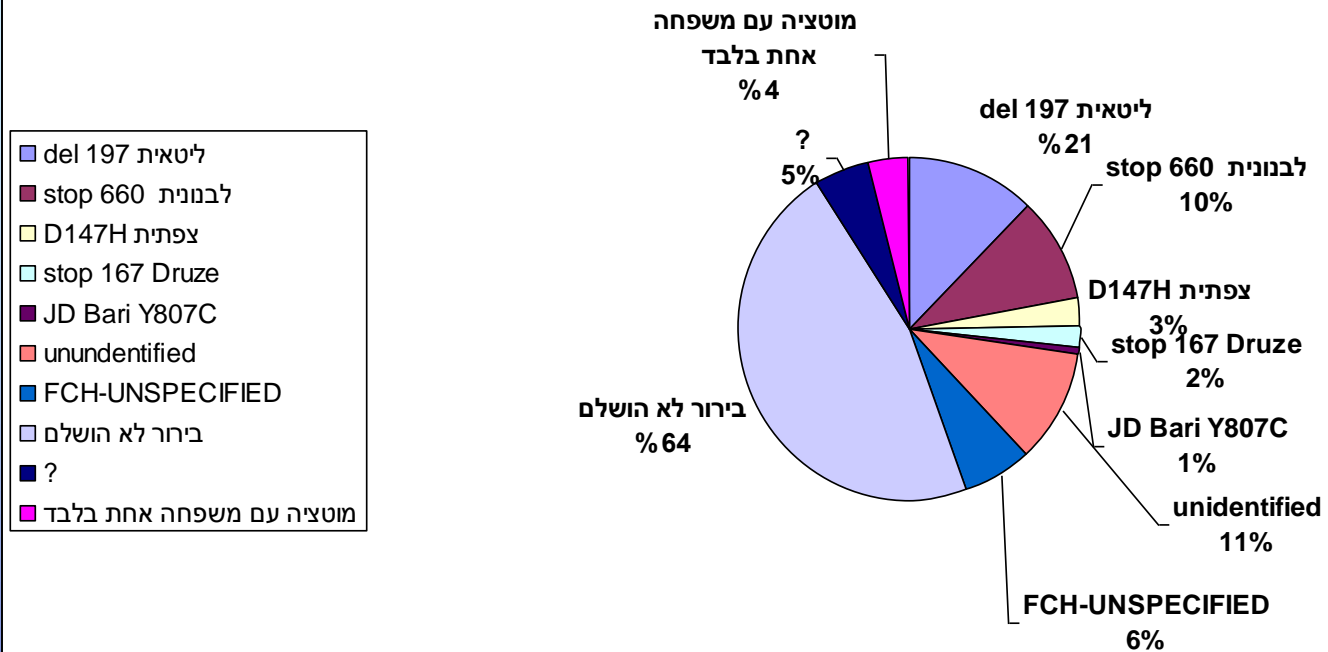
Factors Affecting Atherosclerosis Progression

- Intimal-medial thickness (IMT) is a measure of atherosclerosis progression
- IMT is correlated with insulin levels in patients with and without diabetes
- IMT is significantly correlated with blood pressure, 2-hour OGTT glucose levels, triglycerides, and total-to-HDL cholesterol ratio

PicoAzores



אחוז משפחות בעלות מוטציות שונות במחקר

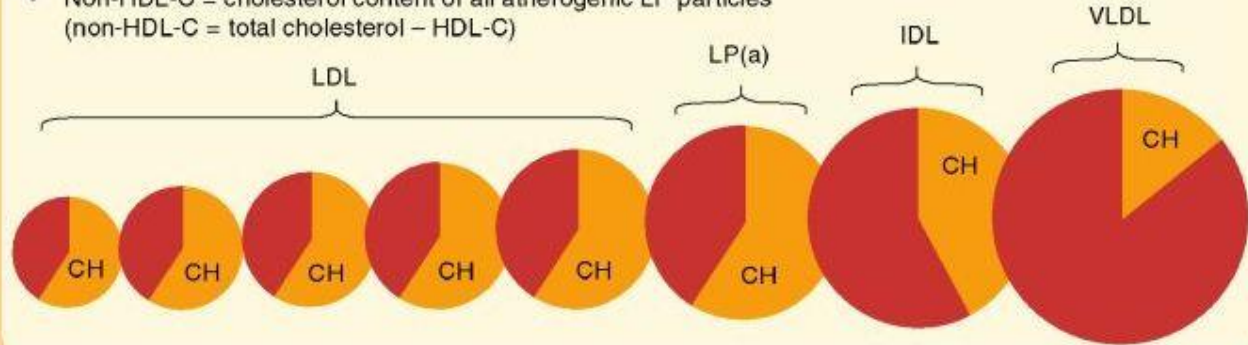


Antiatherogenic LP particles



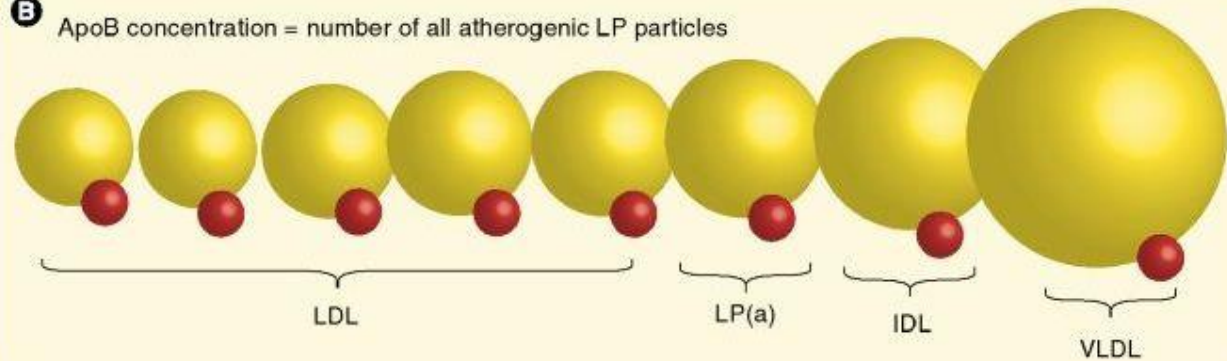
HDL

A Non-HDL-C = cholesterol content of all atherogenic LP particles
(non-HDL-C = total cholesterol - HDL-C)



Atherogenic LP particles →

B ApoB concentration = number of all atherogenic LP particles



ApoA-I

ApoB-100

Evolution of Therapy for hetFH

1970s

- Resins
- Fibrates
- Nicotinic acid
- Ileal-bypass surgery

1980s

- Statins
 - Lovastatin
 - Simvastatin
 - Pravastatin
- LDL apheresis

1990s

- Synthetic statins
 - Fluvastatin
 - Atorvastatin
- Retroviral gene therapy

