

Dislipidemie

Basilio Malamisura



Direttore U.O. di Pediatria

Centro Riferimento Regionale Celiachia

Azienda Ospedaliera Universitaria di Salerno

Plesso di Cava de' Tirreni



Scuola di Specializzazione in Pediatria

Ambulatorio Dislipidemie

Dipartimento di Pediatria

Università Federico II Napoli

Perchè parlare dell'ipercolesterolemia nel bambino?

Il colesterolo LDL in età pediatrica si associa a modificazioni dello spessore medio-intimale carotideo (IMT) in età adulta

The Bogalouosa Heart Study. JAMA 2003; 290: 2271-76

The Muscatine Study. Circulation 2001; 104: 2815-19

The CV Risk in Young Finns Study. Am J Card 2007; 100: 1124-29

Il colesterolo LDL in età pediatrica si associa a riduzione dell'elasticità dell'arteria brachiale in età adulta (FMD)

The CV Risk in Young Finns Study. Artheroscl Thromb Vasc Biol 2008; 28: 1012-17

Il colesterolo LDL in età pediatrica è associato a calcificazioni coronariche in età adulta

The Muscatine Study. J Am Coll Card 1996; 27:277-84

The Cardia Study. Arch Intern Med 2006; 166: 2341-47

Il colesterolo LDL si associa all'estensione e al numero di strie adipose intimali e di placche aterosclerotiche anche in età pediatrica

The Bogalouosa Heart Study NEJM 1998; 338: 1650-56

Perchè parlare dell'ipercolesterolemia nel bambino?

In età pediatrica il colesterolo si associa ad importanti predittori di patologia cardiovascolare e contribuisce dunque significativamente all'inizio e alla progressione del danno arterioso che conduce all'evento cardiovascolare in età adulta.

La preoccupazione per il colesterolo

è, pertanto,

più che giustificata

Perchè parlare dell'ipercolesterolemia nel bambino?

ADULT CARDIOVASCULAR DISEASE (CVD) begins and progresses during childhood and adolescence.

pandemia di obesità infantile

→ Ipertensione, Iperlipidemia, Sindrome metabolica → CVD

Reperti occasionali in studi autoptici

“Silent” disease

“Nuovi marcatori”

Sensibilizzazione classe pediatrica



**Possiamo identificare
indicatori precoci di rischio
per lo sviluppo
di patologie cardiovascolari?**

Fattori di rischio cardiovascolare tradizionali

- Dislipidemie
- Fumo
- Ipertensione
- Insulino-resistenza e diabete (Smet)
- Obesità e scarso esercizio fisico
- Stress emotivo
- Stato ormonale (estrogeni)



**Può un'alterazione dei lipidi
plasmatici
rappresentare
un indicatore
precoce di rischio
per lo sviluppo
di obesità
e di complicanze metaboliche?**

Quand'è che il colesterolo è troppo alto in età pediatrica?

In età pediatrica non esistono cut-off di valori normali e desiderabili basati su una valutazione prospettica del rischio cardiovascolare.

Quand'è che il colesterolo è troppo alto in età pediatrica?

Nell
NCEP
(Circolo
rischio

Table 2. ATP III Classification of LDL, Total, and HDL Cholesterol (mg/dL)*

LDL cholesterol	
<100	Optimal
100-129	Near or above optimal
130-159	Borderline high
160-189	High
≥190	Very high
Total cholesterol	
<200	Desirable
200-239	Borderline high
≥240	High
HDL cholesterol	
<40	Low
≥60	High

*ATP indicates Adult Treatment Panel; LDL, low-density lipoprotein; and HDL, high-density lipoprotein.

*JAMA 2001; 285 (19):
2486-2497.*

Table 3. Major Risk Factors (Exclusive of LDL Cholesterol) That Modify LDL Goals*

- Cigarette smoking
- Hypertension (blood pressure ≥140/90 mm Hg or on antihypertensive medication)
- Low HDL cholesterol (<40 mg/dL)†
- Family history of premature CHD (CHD in male first-degree relative <55 years; CHD in female first-degree relative <65 years)
- Age (men ≥45 years; women ≥55 years)

*Diabetes is regarded as a coronary heart disease (CHD) risk equivalent. LDL indicates low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein.

†HDL cholesterol ≥60 mg/dL counts as a "negative" risk factor; its presence removes 1 risk factor from the total count.

Table 4. Three Categories of Risk That Modify LDL Cholesterol Goals

Risk Category	LDL Goal (mg/dL)
CHD and CHD risk equivalents	<100
Multiple (2+) risk factors*	<130
0-1 risk factor	<160

*Risk factors that modify the low-density lipoprotein (LDL) goal are listed in Table 3. CHD indicates coronary heart disease.

Quand'è che il colesterolo è troppo alto in età pediatrica?

TABLE 1 Cut Points for Total Cholesterol and LDL Concentrations in Children and Adolescents

Category	Percentile	Total Cholesterol, mg/dL	LDL, mg/dL
Acceptable	<75th	<170	<110
Borderline	75th	170-199	110-129
Elevated	>75th	>200	>130

Adapted from NCEP guidelines for children and adolescents.²²

AAFP 1998. Pediatrics 1998; 101: 141-147.

Quand'è che il colesterolo è troppo alto in età pediatrica?

L'AAP, come aveva prima fatto l'NCEP, non si è limitata a proporre valori di normalità ma ha introdotto il concetto di valori target per la terapia farmacologica in rapporto agli altri co-fattori di rischio cardiovascolare, in analogia a quanto è stato proposto per l'adulto.

TABLE 5 Recommended LDL Concentrations for Pharmacologic Treatment of Children and Adolescents 10 Years and Older²²⁵⁶

Patient Characteristics	Recommended Cut Points
No other risk factors for CVD	LDL concentration is persistently >190 mg/dL despite diet therapy
Other risk factors present, including obesity, hypertension, or cigarette smoking or positive family history of premature CVD	LDL concentration is persistently >160 mg/dL despite diet therapy
Children with diabetes mellitus	Pharmacologic treatment should be considered when LDL concentration is ≥ 130 mg/dL

AAP 2008. Pediatrics 2008; 122: 198

Da notare come siano decisamente più elevati dei valori di normalità, eccetto che in caso di diabete, che comporta la necessità di perseguire un valore di colesterolo LDL significativamente più basso.

Nei bambini quali sono i valori di riferimento dei lipidi plasmatici?

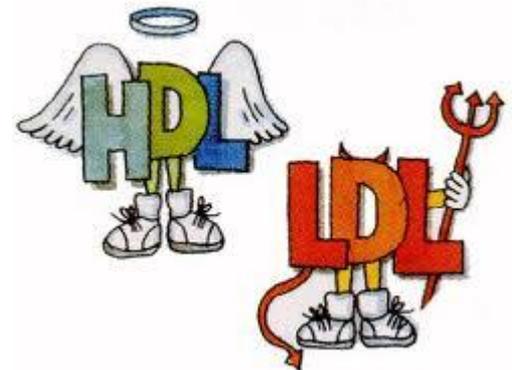
	Maschi			Femmine		
	5-9	10-14	15-19	5-9	10-14	15-19
Colesterolo tot mg/dL						
50° pc	153	161	152	164	159	157
75° pc	168	173	168	177	171	176
90° pc	183	191	183	189	191	198
95° pc	186	201	191	197	205	208
Trigliceridi mg/dL						
50° pc	48	58	68	57	68	64
75° pc	58	74	88	74	85	85
90° pc	70	94	125	103	104	112
95° pc	85	111	143	120	120	126
C-LDL mg/dL						
50° pc	90	94	93	98	94	93
75° pc	103	109	109	115	110	110
90° pc	117	123	123	125	126	129
95° pc	129	133	130	140	136	137
C-HDL mg/dL						
5° pc	38	37	30	36	37	35
10° pc	43	40	34	38	40	38
25° pc	49	46	39	48	45	43
50° pc	55	55	46	52	52	51

modificato da: *Lipid Research Clinic Pediatric Prevalence Study (J. Chronic Dis.1981;34(1): 27-39)*

*Sulla base dei percentili le concentrazioni di C-LDL > 95° sono considerate ad alto rischio.
Le concentrazioni di C-LDL tra il 90° e il 95° sono considerate borderline.*

Le attuali linee guida sullo screening e la gestione delle dislipidemie

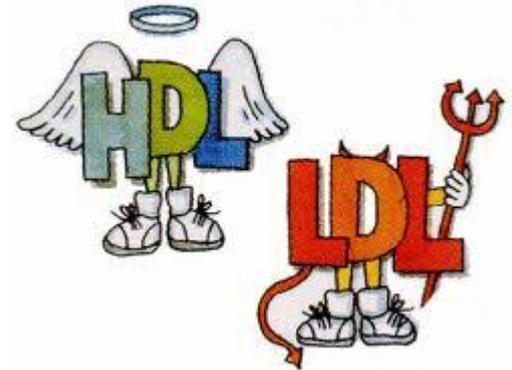
La Commissione Nutrizione dell'American Academy of Pediatrics (AAP) ha pubblicato nel 2008 le nuove linee guida per la prevenzione dell'aterosclerosi in età pediatrica, che sostituiscono le vecchie raccomandazioni redatte dal National Cholesterol Education Program (NCEP) nel 1992.



Le attuali linee guida sullo screening e la gestione delle dislipidemie

La Commissione Nutrizione dell'American Academy of Pediatrics (AAP) ha pubblicato nel 2008 le nuove linee guida per la prevenzione dell'aterosclerosi in età pediatrica, che sostituiscono le vecchie raccomandazioni redatte dal National Cholesterol Education Program (NCEP) nel 1992.

*Secondo tali linee guida, è possibile individuare due approcci complementari per la prevenzione e il trattamento delle dislipidemie nel paziente in età pediatrica: **un approccio di popolazione e un approccio individuale.***



L'approccio di popolazione

Si rivolge a tutta la popolazione e comprende programmi educativi per promuovere uno stile di vita sano fin dall'infanzia.

Nessuna prescrizione né restrizione dietetica è contemplata nei bambini < 2 anni.

scegli
uno **STILE**
di vita
SANO



In tutti i soggetti > 2 anni si raccomanda:

- un **regime nutrizionale normocalorico** adeguato ai livelli di attività fisica, per consentire una crescita ponderale normale;
- una alimentazione che privilegi i **“nutrienti positivi”** con consumo quotidiano di frutta, verdura, cereali integrali, legumi, pesce azzurro e carni bianche, riducendo il consumo di carni rosse e contemporanea diminuzione dell’apporto dei **“nutrienti negativi”** considerati aterogeni,
- prevedendo una quota di **calorie da lipidi non superiore al 30%**, con la componente di acidi grassi **saturi < 10%** e una quota di **colesterolo < 300 mg/die**, preferendo i grassi vegetali ai grassi animali e/o ai grassi idrogenati;
- una forte **riduzione del consumo di cibi e bevande zuccherate**, dell’assunzione **di sale e cibi salati**;
- incentivazione alla pratica di **un’attività fisica aerobica** almeno 3-4 volte alla settimana.

Dieta “prudente”

Tale strategia di prevenzione necessita di una stretta collaborazione tra tutti coloro che in maniera diretta o indiretta intervengono nella crescita e nell'educazione del bambino.



Il pediatra, la famiglia e la scuola assumono un ruolo determinante in tal senso ma fondamentale risulterebbe la promozione di uno stile di vita sano e corretto anche da parte dell'industria alimentare e dei mass-media, che esercitano una forte influenza nelle scelte alimentari del bambino.

L'approccio individuale

è rivolto invece ai bambini ad alto rischio per dislipidemie e malattie cardiovascolari in età adulta e mira alla loro individuazione e trattamento precoce.



L'approccio individuale

è rivolto invece ai bambini ad alto rischio per dislipidemie e malattie cardiovascolari in età adulta e mira alla loro individuazione e trattamento precoce.

Uno screening “universale”, cioè consistente nella valutazione dell’assetto lipidico in tutti i soggetti in età pediatrica, oltre a risultare costoso non è attualmente consigliato in quanto comporterebbe la selezione e il trattamento anche di quei pazienti con valori borderline e rischio cardiovascolare trascurabile, che verrebbero pertanto inutilmente sottoposti a eccessive restrizioni alimentari, con notevole impatto psicologico sui genitori e sui pazienti stessi.

Lo screening

Per quanto premesso è inequivocabile che lo screening dei lipidi plasmatici riveste un ruolo di primo piano nella prevenzione cardiovascolare.

Il dilemma è quale screening proporre:

SELETTIVO O UNIVERSALE?



Nel 1992 il National Cholesterol Education Program (NCEP) emanava alcune raccomandazioni, poi riprese nel 1998, in base alle quali si proponeva uno screening **selettivo**.

Recentemente anche le recenti linee guida dell'Accademia Americana di Pediatria sono intervenute nella questione aggiungendo una considerazione al riguardo dei bambini sovrappeso, considerati una categoria “a rischio speciale” per cui necessiterebbero di uno screening lipidico indipendentemente dalla loro storia familiare o da altri fattori di rischio.

Possiamo così sintetizzare i punti cruciali sulla necessità di attuare uno **screening “selettivo”** nei confronti di:

- 1) **bambini o adolescenti i cui genitori e/o nonni sono stati sottoposti a by-pass coronarico o angioplastica prima dei 55 anni,**
- 2) **bambini o adolescenti con storia familiare di infarto miocardico, angina pectoris, malattia vascolare cerebrale o periferica o morte improvvisa prima dei 55 anni,**
- 3) **bambini o adolescenti i cui genitori hanno alti livelli di TC (> 240 mg / dl),**
- 4) **bambini o adolescenti con storia familiare non nota ma con due o più fattori di rischio per MCV tra cui BMI >30, ipertensione, fumo di sigaretta, bassi livelli di HDL-C, inattività fisica e diabete mellito**
- 5) **l'ultima categoria specifica di bambini, quelli “a rischio speciale” cioè obesi o anche solo sovrappeso, indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare “non-lipid”.**



Bambini
“a rischio speciale”
(obesi-sovrappeso)

Uno screening universale è tuttora controverso.

Se mai volessimo proporlo, quali **argomenti a favore** avremmo?

1) Uno screening che fosse basato sulla storia familiare di malattia cardiovascolare o di ipercolesterolemia, non riuscirebbe comunque a individuare una quota consistente (dal 17 al 90%) dei bambini con livelli elevati di lipidi plasmatici.

Haney EM, Huffman LH, Bougatsos C, Freeman M, Steiner RD, Nelson HD 2007
Screening and treatment for lipid disorders in children and adolescents:
systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force.
Pediatrics 120:e189–e214

2) Molti di questi bambini con forme genetiche potrebbero andare persi ad uno screening selettivo, soprattutto se i loro genitori sono giovani, senza evidenza di MCV e ignari dei loro propri livelli di lipidi plasmatici.

3) Uno screening universale potrebbe facilitare l'individuazione di pazienti con forme non diagnosticate di FH eterozigote o FCHL, che necessiterebbero di un trattamento più intensivo, compresa l'eventualità di una terapia farmacologica.

4) In una recente meta-analisi di screening per FH, in un contesto di cure primarie, il dosaggio sistematico del TC è riuscito a rilevare l'88-96% dei casi, con un tasso di falsi positivi inferiore all'1%.

Wald DS, Bestwick JP, Wald NJ 2007
Child-parent screening for familial hypercholesterolaemia:
screening strategy based on a meta-analysis.
BMJ 335:599–607

5) L'identificazione dei bambini con ipercolesterolemia attraverso uno screening universale potrebbe portare all'attenzione medica anche i loro ignari familiari adulti a maggiore rischio coronarico rispetto a quelli dei bambini normocolesterolemici

Wald DS, Bestwick JP, Wald NJ 2007

Child-parent screening for familial hypercholesterolaemia:
screening strategy based on a meta-analysis.

BMJ 335:599–607

Schrott HG, Clarke WR, Wiebe DA, Connor WE, Lauer RM 1979

Increased coronary mortality in relatives of hypercholesterolemic school children:
the Muscatine study.

Circulation 59:320–326

6) Questo è tanto più vero se questo screening è combinato con una valutazione di obesità e ipertensione

Burns TL, Moll PP, Lauer RM 1992

Increased familial cardiovascular mortality in obese schoolchildren:
the Muscatine Ponderosity Family Study.

Pediatrics 89:262–268

In definitiva:

Se è vero, come è vero, che i fattori di rischio cardiovascolare si raggruppano nell'infanzia e persistono in età adulta e gli interventi su dieta e igiene di vita ed eventualmente con farmaci rappresentano un'efficace prevenzione, ne deriva che:

1) ogni bambino e adolescente dovrebbe idealmente avere, in occasione di un prelievo ematico effettuato per qualsivoglia motivo, una valutazione dei lipidi plasmatici

2) anche se ci sono problemi di ordine pratico e non esistono studi longitudinali che dimostrano con certezza che il trattamento a partire dall'infanzia riduce l'incidenza di MCV in età adulta, potremmo comunque sostenere che uno screening universale appare tanto più urgente, vista l'epidemia di obesità e sindrome metabolica nei giovani occidentali.

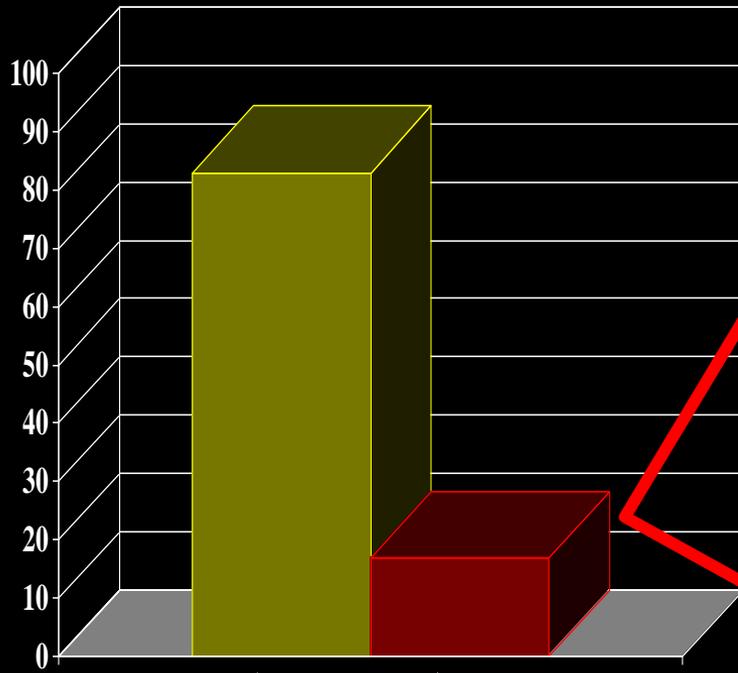
TUTTAVIA, la questione che resta irrisolta è:

“Il rilievo isolato di valori elevati di TC o di LDL-C nei bambini e negli adolescenti predice certamente quelli destinati a manifestare MCV precoce?”

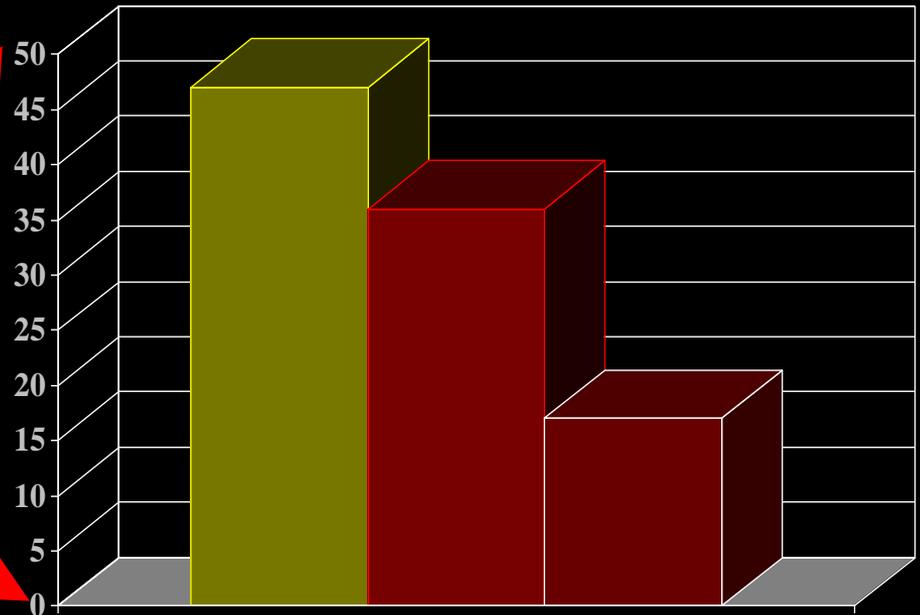
In realtà la stessa American Academy of Pediatrics si è fermata poco prima di arrivare a raccomandare uno screening universale argomentando che, se lo screening universale diventasse lo standard delle cure pediatriche, sarebbe richiesto un grosso sforzo alle risorse economiche nazionali al fine di individuare e trattare i bambini e gli adolescenti ad aumentato rischio di MCV.

Screening dei livelli di colesterolo per tutti in età pediatrica?

% soggetti età 7-12 anni



% soggetti con CT > 200mg/dl Rivalutati a 20-30 anni



CT < 200mg/dl
CT > 200mg/dl

**Costo / Beneficio
Non Favorevole!**

CT > 240mg/dl

American Academy of Pediatrics Statement 2008

update from NCEP report 1992

- ▣ Screen all children with
 - Positive family history of dyslipidemia OR
 - **Positive family history of premature CVD** OR
 - Family history not known OR
 - Other CVD risk factors (overweight / obesity, hypertension, cigarette smoking, diabetes).
- ▣ Screening should take place **between 2-10 years** of age
- ▣ The recommended approach to screening is a fasting lipid profile. If values are within the reference range (according to age and gender) the patient should be retested in 3-5 years.

Come effettuare lo screening.

- Per lo screening è necessario effettuare un prelievo per il dosaggio di CT, Trigliceridi (Tg) e HDL-C.
- Il valore di LDL-C può essere ottenuto mediante calcolo, secondo l'equazione di Friedwald (applicabile solo per valori di Tg <400 mg/dl).
- La misurazione dei Tg deve essere effettuata necessariamente dopo una notte di digiuno mentre per CT e HDL-C il digiuno non è indispensabile.
- **Particolarmente in ragazzi che abbiano genitori con MCV precoce è importante misurare anche i livelli di apoB e apoA .**

**SOSPETTO DISLIPEMIA
BIOCHIMICA -I LIVELLO**

- ▣ COLESTEROLO TOTALE
- ▣ TRIGLICERIDI
- ▣ HDL-COLESTEROLO
- LDL-COLESTEROLO

**CONFERMA DISLIPEMIA
BIOCHIMICA - II LIVELLO**

- ▣ APOLIPOPROTEINA
A1
- ▣ APOLIPOPROTEINA B

FORMULA DI FRIEDEWALD

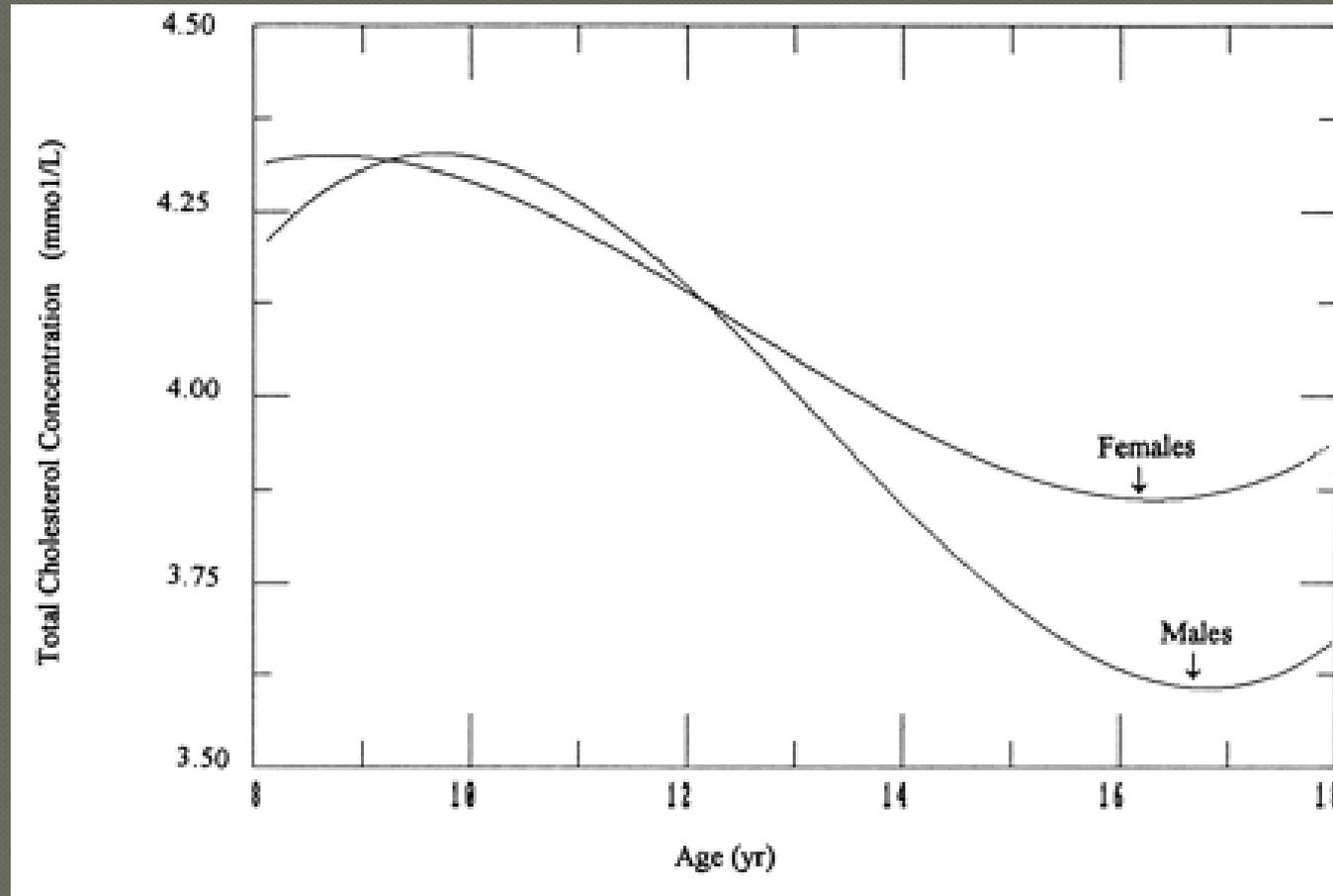
Formula di Friedewald

$$\text{LDLc} = \text{Col tot} - \text{HDLc} - (\text{Trigliceridi}/5)$$

NB La formula non è applicabile se i trigliceridi plasmatici eccedono i 400 mg/dl

- Una valutazione dell'assetto lipidico non è raccomandata nei bambini prima dell'età di due anni - anche se considerati a maggior rischio di MCV - dal momento che, in tale periodo della vita, qualsiasi tipo di intervento terapeutico sarebbe in genere sconsigliato.
- I livelli ematici dei lipidi, peraltro, sono caratterizzati da una estrema variabilità inter- e intra-individuali. Infatti i livelli plasmatici di CT e LDL-C:
 - sono più bassi durante la vita intrauterina e alla nascita,
 - aumentano rapidamente nelle prime settimane di vita e poi durante i primi dodici mesi di vita, quando sono influenzati dall'allattamento al seno, quindi più gradualmente fino ai 2 anni,
 - a partire dai due anni i loro livelli diventano più costanti, almeno fino all'adolescenza pertanto l'età compresa tra i 2 e i 10 anni rappresenta quindi il periodo caratterizzato dalla maggiore stabilità e può essere proposto come un buon "range-period" nel quale ottenere un profilo lipoproteico attendibile.

VARIAZIONI DELLA COLESTEROLEMIA CON L'ETÀ E IL SESSO



Labarthe DR, Circulation 1997

Quali sono i valori di riferimento dei lipidi plasmatici?

- Il NCEP ha definito per i soggetti con un'età compresa tra 2 e 18 anni dei valori soglia per CT e LDL-C, che consentono di identificare 3 categorie di pazienti il cui rischio (accettabile, borderline o elevato rispettivamente) è strettamente dipendente dai valori del colesterolo LDL.

Concentrazioni dei lipidi plasmatici considerate accettabili, borderline e elevate in bambini e adolescenti

categoria	Accettabile	borderline	alto	basso
TC	<170	170-199	≥200	
LDL-C	<110	110-129	≥130	
ApoB	<90	90-109	≥110	
TG				
0-9 anni	<75	75-99	≥100	
10-18 anni	<90	90-129	≥130	
HDL-C	>45	35-45		<35
ApoA-I	>120	110-120		<110
[da P.O.Kwiterovich Jr - The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008] mod.				

- In uno studio condotto da Friedman et al. sulla sensibilità e specificità dello screening lipidico pediatrico nella predizione dell'assetto lipidico in età adulta, risulta che la fascia d'età con il più basso grado di sensibilità è quella compresa tra i 14 e i 16 anni, mentre le due fasce comprese tra 5 e 10 anni e tra 17 e 19 anni sono caratterizzate dal più alto livello di sensibilità, in quanto i valori di CT e LDL-C sono risultati maggiormente predittivi dell'assetto lipidico in età adulta.
- Un ulteriore studio, condotto da Courtney J. Jolliffe e Ian Janssen (2006) sul Journal of American Heart Association, ha evidenziato la differente distribuzione dei livelli di lipoproteine in base al sesso e soprattutto in base all'età.

- I dati provenienti dal National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) sono stati utilizzati per delineare nuovi cut-points per le concentrazioni lipoproteiche in adolescenti di età compresa tra 12 e 19 anni.
- In particolare, da tale studio è risultato che, durante il periodo di vita compreso tra 12 e 15 anni di età, il valore soglia di LDL-C per definire la categoria di rischio elevato decresce da 130 mg/dl fino a 118 mg/dl, con valori lievemente più bassi nelle femmine, per poi risalire raggiungendo, dopo i 19 anni, i livelli riscontrati in pre-pubertà.
- Lo stesso andamento è stato riscontrato anche per le concentrazioni di CT, HDL-C e Tg.

- Tuttavia, questo nuovo sistema di classificazione necessita di studi epidemiologici longitudinali per essere convalidato, al fine di stabilire se il grado di sensibilità nella predizione del rischio cardiovascolare in età adulta risulti effettivamente maggiore rispetto a quello delle linee guida previste dal NCEP.
- Infatti i cut-off NCEP (comparati ai cut-off NHANES) si sono dimostrati maggiormente predittivi di alti livelli di TC, LDL-C e Tg in età adulta ma meno predittivi di bassi livelli di HDL-C. Per tale motivo potrebbe essere consigliabile continuare nell'impiego dei cut-off point NCEP durante l'adolescenza.
- Il punto di cut-off per HDL-C dovrebbe essere invece rivisto verso l'alto, forse a 40 mg/dl, allo scopo di migliorare la sensibilità di tale misurazione nel predire bassi livelli di HDL-C durante l'età adulta e di rendere il punto di cut-off congruente con quello utilizzato negli adulti.

Nei bambini quali sono i valori di riferimento dei lipidi plasmatici?

	Maschi			Femmine		
	5-9	10-14	15-19	5-9	10-14	15-19
Colesterolo tot mg/dL						
50° pc	153	161	152	164	159	157
75° pc	168	173	168	177	171	176
90° pc	183	191	183	189	191	198
95° pc	186	201	191	197	205	208
Trigliceridi mg/dL						
50° pc	48	58	68	57	68	64
75° pc	58	74	88	74	85	85
90° pc	70	94	125	103	104	112
95° pc	85	111	143	120	120	126
C-LDL mg/dL						
50° pc	90	94	93	98	94	93
75° pc	103	109	109	115	110	110
90° pc	117	123	123	125	126	129
95° pc	129	133	130	140	136	137
C-HDL mg/dL						
5° pc	38	37	30	36	37	35
10° pc	43	40	34	38	40	38
25° pc	49	46	39	48	45	43
50° pc	55	55	46	52	52	51

modificato da: *Lipid Research Clinic Pediatric Prevalence Study (J. Chronic Dis.1981;34(1): 27-39)*

*Sulla base dei percentili le concentrazioni di C-LDL > 95° sono considerate ad alto rischio.
Le concentrazioni di C-LDL tra il 90° e il 95° sono considerate borderline.*

Nei bambini quali sono i valori di riferimento dei lipidi plasmatici?

	Maschi			Femmine		
	5-9	10-14	15-19	5-9	10-14	15-19
Colesterolo tot mg/dL						
<i>valore limite</i>	186	201	191	197	205	208
Trigliceridi mg/dL						
<i>valore limite</i>	85	111	143	120	120	126
C-LDL mg/dL						
<i>valore limite</i>	129	133	130	140	136	137
C-HDL mg/dL						
<i>valore limite</i>	38	37	30	36	37	35

modificato da: *Lipid Research Clinic Pediatric Prevalence Study (J. Chronic Dis.1981;34(1): 27-39)*

*Sulla base dei percentili le concentrazioni di C-LDL > 95° sono considerate ad **alto rischio**.
Le concentrazioni di C-LDL tra il 90° e il 95° sono considerate **borderline**.*

INQUADRAMENTO DEL BAMBINO DISLIPIDEMICO

- Storia familiare** eventi vascolari,
ereditarietà
(*dislipidemia*
sovrappeso-obesità
ipertensione)
- Esame clinico**
- Esami biochimici**
- Esami molecolari**
- Esami strumentali**

1° LIVELLO

Medici di famiglia/Cardiologi, Pediatri

2° LIVELLO

Specialisti del metabolismo

3° LIVELLO

**Lipidologi
Genetisti
Vascolari**

Dislipidemie

Forme primarie

Idiopatiche

Forme poligeniche, forme associate a fattori di rischio e/o forme multifattoriali

Monogeniche (caratterizzate dall'alterazione di un singolo gene)

Ipercolesterolemia familiare, iperlipidemia familiare combinata, deficit familiare di ApoB, ipertrigliceridemia familiare

Forme secondarie

Esogene

Forme iatrogene o secondarie all'eccessivo consumo di grassi saturi

Endogene

Secondarie a patologie endocrino-metaboliche, malattie da accumulo, epatopatie, nefropatie, patologie autoimmuni

Forme primitive

Tipo di dislipidemia	Lipidi elevati mmol/l (mg/dl)	Segni clinici
Ipercolesterolemia pura		
Ipercolesterolemia poligenica comune	CT 6,5-9,0 (250-350)	Forma molto comune In genere asintomatica fino a comparsa di malattia vascolare; xantomi assenti
Ipercolesterolemia familiare	CT 7-13 (275-500)	Forma con prevalenza 1/500 circa Elevato rischio di cardiopatia ischemica in età media; xantomi presenti nell'adulto
<ul style="list-style-type: none"> Forma eterozigote 	CT > 13 (> 500)	Forma con prevalenza 1/1.000.000 Malattie vascolari e xantomi e nell'infanzia
<ul style="list-style-type: none"> Forma omozigote 		
Ipertrigliceridemia pura		
Ipertrigliceridemia familiare	TG 2,8-8,5 (250-750)	Forma con prevalenza 1/1000 circa Possibile rischio aumentato di vasculopatie; rischio di pancreatite
Deficit familiare di lipoprotein-lipasi o di apo CII	TG > 8,5 (> 750) (plasma lattescente)	Forma con prevalenza 1-2/1.000.000 circa Possibile associazione con pancreatite ed epatosplenomegalia
Ipertrigliceridemia + Ipercolesterolemia		
Iperlipidemia familiare combinata	TG 2,8-8,5 (250-750) CT 6,5-13,0 (250-500)	Molto comune con prevalenza 1/100 circa. Rischio elevato di cardiopatia ischemica; la forma familiare può manifestarsi anche con aumento isolato di TG o di colesterolo-LDL

Classificazione delle iperlipidemie di Fredrickson, in base al fenotipo elettroforetico

WHO ICD and OMIM numbers	Frederickson HLP phenotype	Elevated lipid	Elevated lipoprotein	Genetics
E78.3 238600	HLP type 1 (also known as familial chylomicronaemia or LPL deficiency)	TG	CM	Primarily paediatric presentation, but also in young adults; monogenic; autosomal recessive form is due to mutant <i>LPL</i> or <i>APOC2</i> ; other forms involve mutant <i>APOA5</i> , <i>LMF1</i> and possibly <i>GPIHBP1</i>
E78.0 143890	HLP type 2A (also known as heterozygous and homozygous familial hypercholesterolaemia); severe molecular subtypes	TC (top fifth percentile)	LDL (top fifth percentile)	Many forms are polygenic, ~10% are monogenic; heterozygous form is due to mutant <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> or <i>PCSK9</i> ; homozygous form is due to mutant <i>LDLR</i> or <i>LDLRAP1</i>
E78.4 144250	HLP type 2B (also known as combined hyperlipoproteinaemia)	TC, TG (both top fifth percentile)	VLDL, LDL (top fifth percentile)	Polygenic, multiple etiologies; some cases are due to <i>USF1</i> , <i>APOB</i> or <i>LPL</i> ; ~35% of subjects show <i>APOA5</i> S19W or -1131T>C
E78.2 107741	HLP type 3 (also known as dysbetalipoproteinaemia)	TC, TG (both top fifth percentile)	IDL	Polygenic; mutant <i>APOE</i> or homozygosity for E2 allele of <i>APOE</i> is necessary but not sufficient; dominant form is due to mutant <i>APOE</i> ; ~40% of subjects show <i>APOA5</i> S19W or -1131T>C
E78.1 144600, 145750	HLP type 4 (also known as primary hypertriglyceridaemia)	TG (top fifth percentile)	VLDL	Polygenic; ~35% of subjects show <i>APOA5</i> S19W or -1131T>C
E78.3 144650	HLP type 5 (also known as mixed hyperlipidaemia)	TC, TG (both top fifth percentile)	VLDL, CM	Polygenic; ~10% of cases have mutant <i>LPL</i> , <i>APOC2</i> and <i>APOA5</i> ; ~55% of subjects show <i>APOA5</i> S19W or -1131T>C; also small effects from <i>APOE</i> , <i>TRIB1</i> , <i>CHREBP</i> , <i>GALNT2</i> , <i>GCKR</i> and <i>ANGPTL3</i>

Forme primitive

- **L'ipercolesterolemia familiare (FH)** rappresenta una delle più comuni forme di dislipidemie primarie.
- **Patologia monogenica** di cui conosciamo:
 - tre forme ad ereditarietà dominante
 - una recessiva, simili tra di loro in quanto a presentazione clinica e biochimica.

Nella sua forma classica è causata da una di oltre 1000 diverse mutazioni identificate nel gene

- . del recettore per le LDL
- . del gene che codifica la ApoB

Classi di mutazioni del gene LDL-R

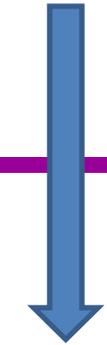


- **FH omozigote** (molto rara - 1/10000000)
 - livelli di CT e C-LDL da quattro a otto volte superiori ai livelli normali
 - evidenza di xantomi già nei primi anni di vita
 - anamnesi familiare di MCV precoce in primo grado
 - rischio elevato di insorgenza di MCV già in infanzia e la prognosi è negativa soprattutto se non trattati, che raramente sopravvivono fino all'età adulta
- **FH eterozigote** (più frequente - 1/500)
 - livelli molto più bassi di CT e di LDL-C
 - meno evidenza di xantomi
 - prognosi decisamente migliore soprattutto se si ha un'anamnesi familiare negativa per MCV e se si ha un corretto approccio terapeutico.



OFH

**June
2009**

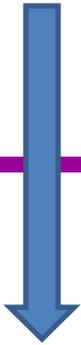


**Sept
2009**



OFH

**June
2009**



**Sept
2009**



Estrema variabilità nella presentazione clinica.

Diagnosi forme tipiche: semplice
(storia familiare e esami di laboratorio)

Valutazione laboratoristica talvolta mostra valori molto simili a quelli della popolazione generale: falsi positivi e falsi negativi (8 - 18%)

(Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics.
Plan and Operation of the Third NHANES, 1988 –94. Hyattsville, Md:
US Dept of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention;1996.)

Diagnosi di assoluta certezza di FH: ricerca delle mutazioni del gene LDL-R o degli altri geni coinvolti (ApoB, PCSK9, ARH).

In assenza del test genetico, la diagnosi di FH risulta **pressoché “certa”** quando:

- **valori di CT o LDL-C superiori al 95° percentile (CT > 260 mg/dL (in età < 16 anni) o a 290 mg/dL (in età > 16 anni) o di LDL-C > 190 mg/dL)**

associati a:

- **presenza di xantomi tendinei (per lo più al dorso delle mani o al tendine di Achille) nello stesso paziente o nei parenti di I o II grado.**

La diagnosi è invece **“possibile”** quando:

- **agli stessi valori di colesterolo si associ**

- **una anamnesi familiare di IMA in età < 50 anni oppure**

- **il reperto dei valori di colesterolo prima ricordati in parenti di I o di II grado del probando**

(Società Italiana per lo Studio dell’Aterosclerosi)

Quali sono i “campanelli d’allarme” per sospettare un’ipercolesterolemia familiare?



- storia di cardiopatie precoci (< 55 anni) come angina, infarto miocardico e ictus, tra i familiari di primo e/o secondo grado
- presenza di livelli di colesterolo totale > 240 mg/dl e/o di trigliceridi > 300 mg/dl e/o di colesterolo-HDL < 35 mg/dl in almeno un genitore
- storia familiare non nota in bambini con fattori di rischio come obesità, ipertensione, diabete mellito, inattività fisica e fumo di sigaretta (negli adolescenti)

modificato da:

Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood.

Pediatrics 2008; 122: 198-208

The Type of *LDLR* Gene Mutation Predicts Cardiovascular Risk in Children with Familial Hypercholesterolemia

Ornella Guardamagna, MD, Gabriella Restagno, MD, Elio Rolfo, MD, Cristina Pederiva, MD, Scipione Martini, MD, Francesca Abello, MD, Viviana Baracco, MD, Livia Pisciotta, MD, Elisabetta and Stefano Bertolini, MD

Objective To ascertain whether the molecular characterization of a defective receptor gene (*LDLR*) in children with heterozygous familial hypercholesterolemia is associated with a higher risk of developing premature coronary artery disease (pCAD) later in life.

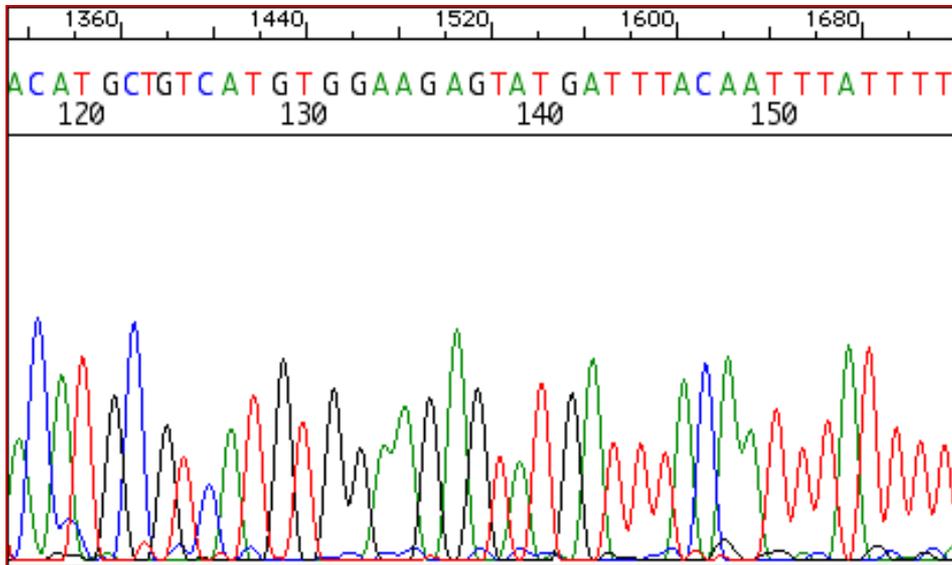
Study design We investigated 264 children with heFH from 201 families, and their unaffected siblings. The lipid profile was assessed before any treatment was performed to characterize *LDLR* defects. In a subgroup of children with heFH, we measured carotid intima-media thickness (aIMT and cIMT). The prevalence of pCAD in the family was recorded.

Results The children with heFH with a family history of pCAD had higher LDL-C, total cholesterol and apolipoprotein B levels and greater aIMT and cIMT than those with negative family history. Compared with carriers of *LDLR*-defective mutations, carriers of *LDLR*-negative mutations had a more severe phenotype, in terms of plasma lipid levels and IMT, and a higher prevalence of pCAD in first-degree relatives (36% vs 6.7%; $P < .001$).

Conclusions The study of heFH in children, in which other risk factors for CAD play a minor role, allows early identification of those at increased risk for developing pCAD, who merit more stringent clinical control and early pharmacologic treatment. (*J Pediatr* 2009;155:199-204).

Esiste una correlazione genotipo/fenotipo: le mutazioni che danno origine ad un recettore assente comportano LDL-C più elevato, IMT maggiore e frequenza molto più elevata di parente di I grado con evento CV precoce.

Presso il nostro Laboratorio è possibile effettuare analisi genetica dell'LDLR su richiesta dell'Ambulatorio per lo Studio delle Dislipidemie del Dipartimento di Pediatria



IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE POLIGENICA

- *COLESTEROLO TOT.* → *tra 250 e 350 mg/dl*
- *COLESTEROLO HDL* → *normale o legg.ridotto*
- *TRIGLICERIDI* → *normali*
- *APO B* → *elevata (> del limite di normalità)*
- *Almeno 1 ascendente o un discendente con tali caratteristiche*

Tra le forme primitive, vanno anche ricordate

- **Iperlipidemia Familiare Combinata (FCHL) (frequenza 1/100)**

- **iper-apoB**

(iperproduzione di VLDL e LDL e ipercolesterolemia)

FCHL è almeno 3 volte più frequente rispetto alla FH e la sua espressione clinica può essere ritardata ma i bambini affetti, con profilo lipoproteico IIa, IIb, o IV o iper-apoB isolata possono essere riscontrati in famiglie con MCV precoce.

National Cholesterol Education Program 1992

Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents.

Pediatrics 89(Suppl):525–584

L'eziologia di tali difetti non è nota ma si tratta probabilmente di difetti oligogenici.

IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE COMBINATA (IFC O FCH)

- *Colesterolo LDL* → *>160 mg/dl*
- *e/o Trigliceridi* → *> 180 mg/dl**
- *APO B* → *> 125 mg/dl**
- *in individui della stessa famiglia*
- *occorre ricercare una documentazione di CHD prematura e/o Gravi Complicanze della aterosclerosi nella famiglia*

Cause più rare di ipercolesterolemia in bambini e adolescenti associate a possibile malattia cardiovascolare precoce e xantomi, a parte la OFH, sono:

- **difetto familiare di apoB-100 (FDB)**
- **ipercolesterolemia autosomica recessiva (ARH)**
- **difetto di PCSK9** (codifica per un enzima - proprotein convertase subtilisin-like kexin type 9 che degrada, nelle cellule epatiche, i recettori per le LDL regolandone la capacità di catturare le lipoproteine a bassa densità)
- **sitosterolemia**

Ciascuno di questi disordini può autorizzare un precoce impiego non solo di una dieta specifica, ma anche di una terapia farmacologica già durante la prima infanzia, nel tentativo di ridurre la degenerazione aterosclerotica e la successiva patologia cardiovascolare.

IPERTRIGLICERIDEMIA FAMILIARE

- Trigliceridi elevati* → 200 - 600 mg/dl
Colesterolo HDL → ridotto
Colesterolo LDL → normale/ legg.elevato

L'aumento dei trigl. (VLDL) è associato a:

- Obesità,*
- Iper Insulinemia*
- Iperensione Arteriosa*
- Iper Uricemia*

Tabella 1. Espressività sierologica dei lipidi plasmatici in bambini affetti dalle più comuni dislipidemie

Classificazione	Età	Concentrazioni plasmatiche (mg/dl)					
		TC	TG	HDL-C	LDL-C	ApoB	LDL-C/apoB
FH	8.0 \pm 4.7	323 \pm 44	86 \pm 36	44 \pm 8	262 \pm 45	219 \pm 42	1.22 \pm 0.22
FCHL	9.3 \pm 4.7	220 \pm 51	120 \pm 91	45 \pm 11	149 \pm 48	153 \pm 39	0.98 \pm 0.19
Iper-apoB	7.8 \pm 4.6	200 \pm 20	91 \pm 35	52 \pm 7	130 \pm 16	138 \pm 21	0.95 \pm 0.10
Normale	8.7 \pm 1.8	162 \pm 31	70 \pm 39	51 \pm 10	97 \pm 27	85 \pm 20	1.15 \pm 0.20

Adattata da: Cortner JA et al. J Pediatr 1990; 116:514–524

Follow-up del bambino con ipercolesterolemia

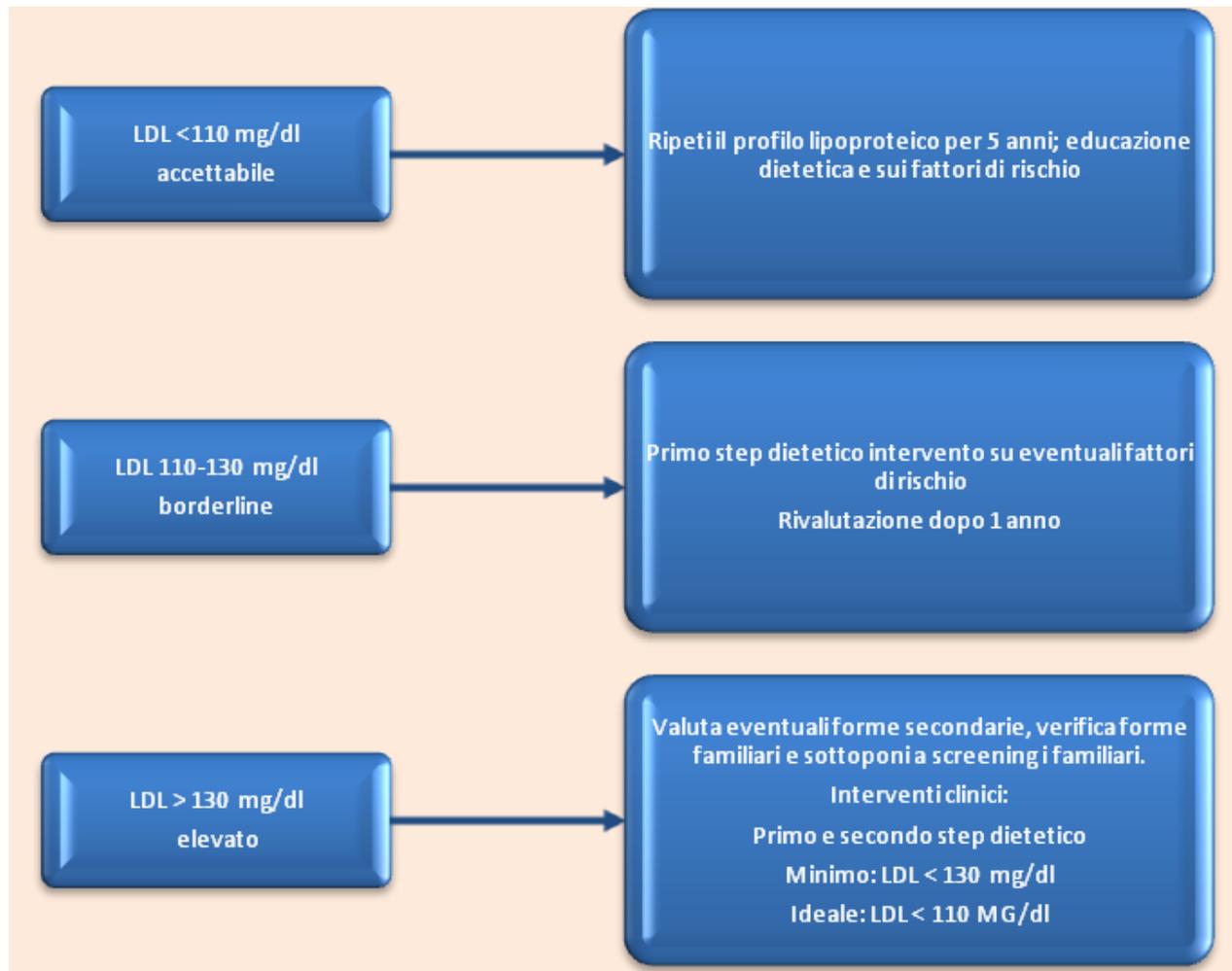
La strategia del follow up va differenziata
in base ai risultati del test di screening

- Per i bambini appartenenti a famiglie a rischio, ma con **valori di LDL-C normali (<110 mg/dl)**, dopo due determinazioni effettuate a distanza di 3-6 mesi, si prevede una **rivalutazione clinica dopo 5 anni**, fornendo nel frattempo le indicazioni per una corretta igiene alimentare e per la prevenzione dei fattori di rischio.

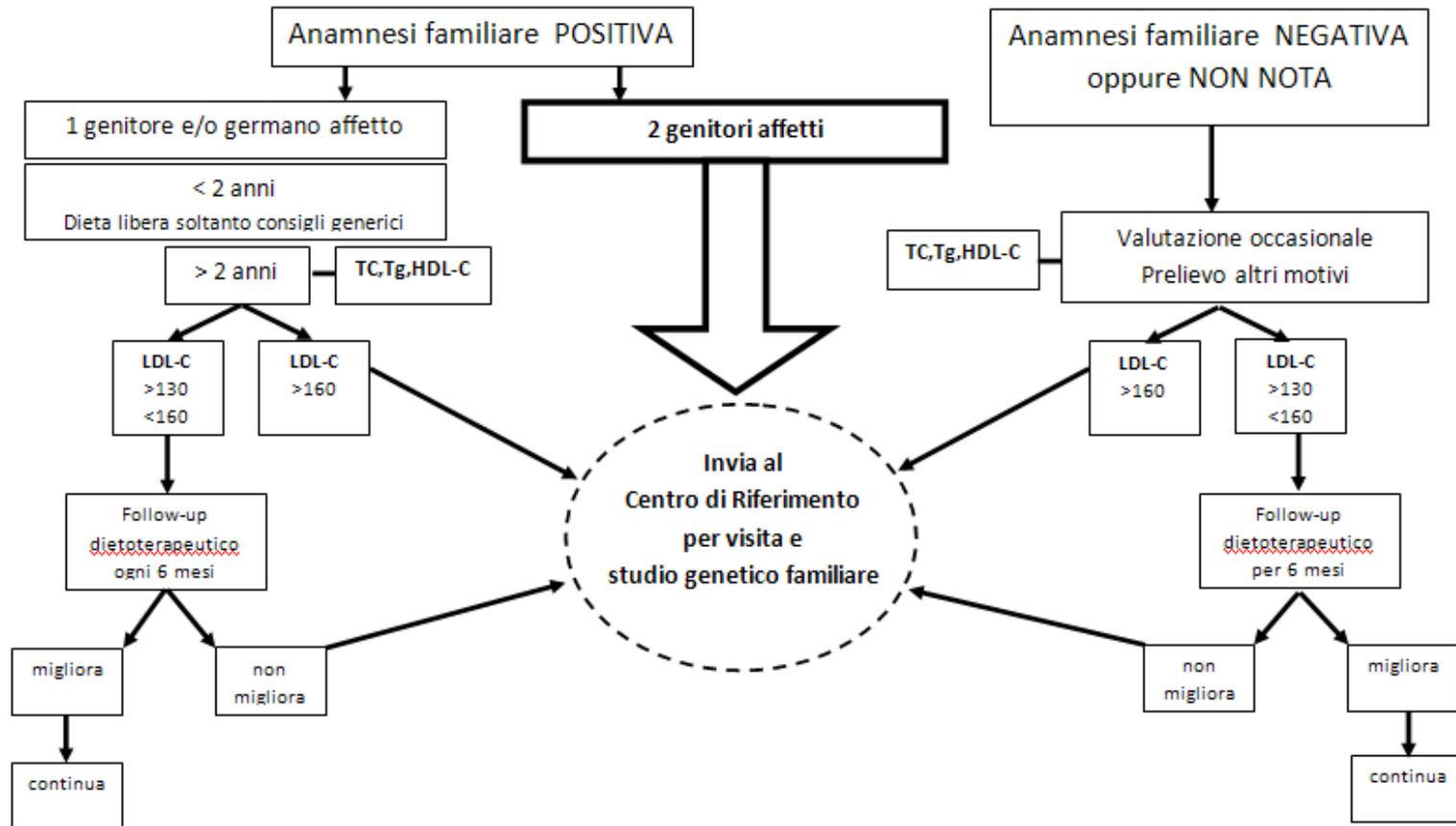
- In caso di riscontro di **valori borderline (110-130 mg/dl)**, accanto alle indicazioni dietetico-comportamentali si enfatizzerà l'importanza dell'attività fisica e del mantenimento del peso corporeo ideale e la **rivalutazione del quadro lipidemico** dovrà essere effettuata a **distanza di 1 anno**. (Se dopo tale intervallo temporale i valori risulteranno ancora alterati, in associazione a familiarità per accidenti cardiovascolari precoci, occorrerà indirizzare il paziente presso un centro di riferimento per le dislipidemie pediatriche per un corretto inquadramento diagnostico)

- In soggetti appartenenti alla **categoria di rischio elevato (LDL-C >130 mg/dl)** sarà necessario effettuare prima di tutto indagini volte a escludere una forma secondaria di dislipidemia, estendendo l'esame di screening anche ai familiari di primo grado. (Escluse le forme secondarie, il paziente con valori medio-alti e associata familiarità per accidenti cardiovascolari precoci andranno necessariamente indirizzati presso un centro di riferimento)

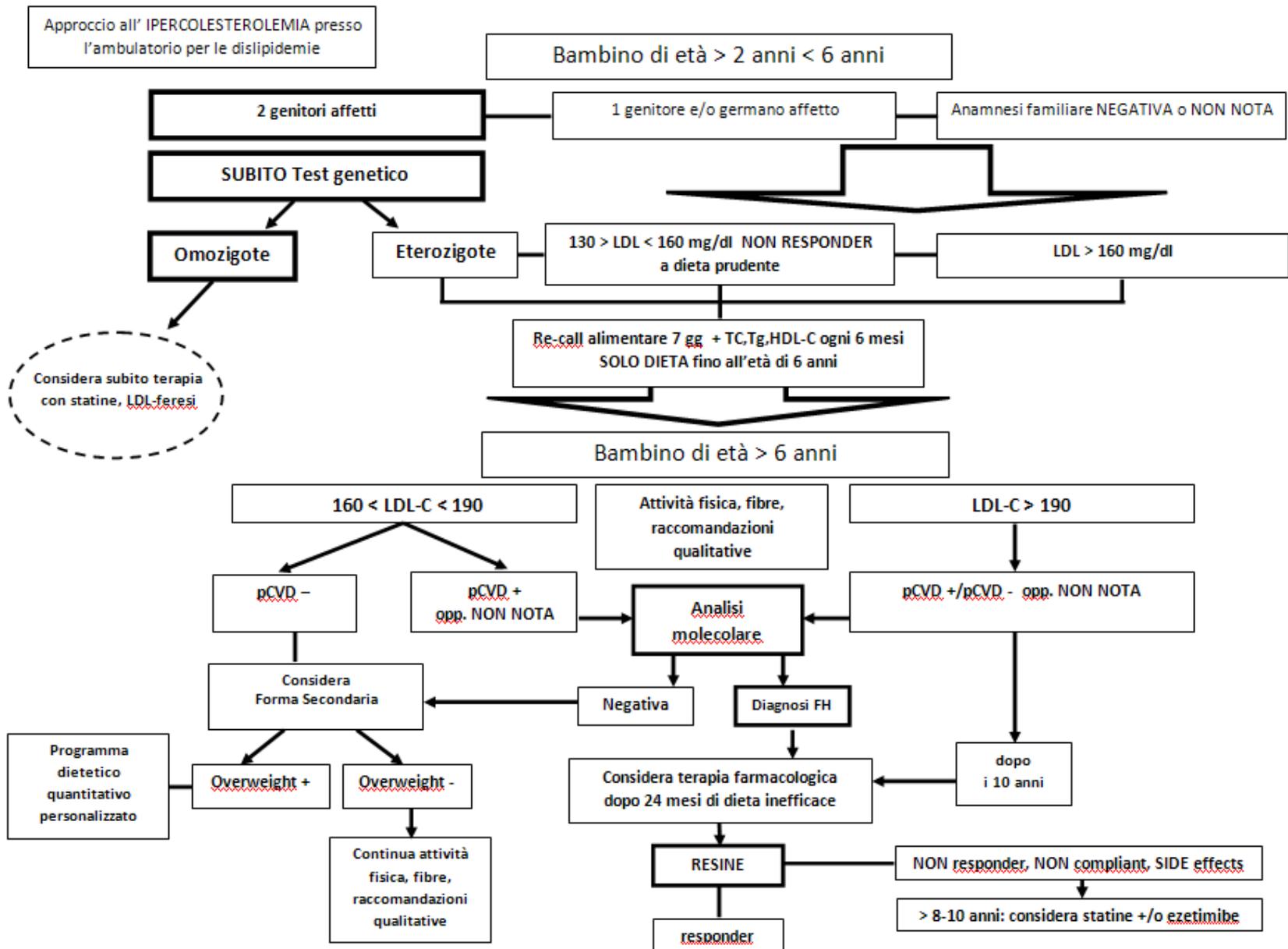
Follow-up del bambino con ipercolesterolemia



Approccio al problema IPERCOLESTEROLEMIA presso l'ambulatorio del PdF



$$LDL-C = TC - (Tg/5 + HDL-C)$$



Forme secondarie

Le forme secondarie di iperlipidemia comprendono tutte quelle condizioni in cui l'aumento dei lipidi nel sangue è principalmente dovuto alla presenza di patologie concomitanti, che interferiscono con il fisiologico metabolismo dei lipidi.

Tali forme secondarie, dette anche forme acquisite, presentano quadri clinici simili alle dislipidemie primitive e hanno lo stesso peso nel determinare lo sviluppo di complicanze cardiovascolari collegate all'aumento dei lipidi.

In passato si pensava che le forme secondarie di dislipidemia fossero di appannaggio pressoché esclusivo dell'età adulta, vista la più alta incidenza in questa fascia di età di patologie come diabete mellito di tipo 2, obesità/sovrappeso, colelitiasi e colestasi.

Tuttavia oggi la maggiore incidenza in epoca pediatrica dell'obesità e delle complicanze ad essa correlate ha fatto aumentare la presenza delle forme di dislipidemia secondarie in questa fascia d'età.

L'importanza di pensare e ricercare le dislipidemie secondarie, in presenza di una patologia concomitante, è legata alla necessità di stabilire una tempestiva terapia comportamentale e/o farmacologica al fine di ridurre il rischio di complicanze cardiovascolari legato all'eccesso di lipidi nel sangue.

- **Cause ormonali** (TSH, estrogeni, anabolizzanti, GH↓!!!)
- **Cause metaboliche** (insulino-resistenza, DMT2, IDDM, glicogenosi)
- **Patologie renali** (GN, NefrosiPD, IRC)
- **Patologie epatiche** (CBP)
- **Dislipidemia associata a terapia con inibitore della proteasi di HIV-1**
- **Farmaci che alterano le lipoproteine in senso proaterosclerotico** (tiazidici, β bloccanti, ac. Retinoico, corticosteroidi, immunosoppressivi)
- **Stile di vita** (dieta, esercizio)

L'intervento dieto-terapeutico

Si basa su due livelli: il primo passo è rappresentato dalla terapia dietetica e il secondo è la terapia farmacologica.

La terapia dietetica

Il fine ultimo dell'intervento dieto-terapeutico in età pediatrica deve essere quello di educare il piccolo paziente ad un corretto comportamento alimentare, basato soprattutto su modifiche di tipo qualitativo, che gli consenta, in età adulta, di effettuare le scelte adeguate in maniera autonoma, senza dover necessariamente ricorrere a eccessive restrizioni di tipo quantitativo.

Aspetti quantitativi:

1. Apporto **lipidico totale** al **25-30%** dell'intake Kalorie/die
2. Riduzione degli **acidi grassi saturi** (max **7-10%** di ik/die)
3. Aumento relativo della quota di **acidi grassi monoinsaturi** (**> 15%** di ik/die) e **poliinsaturi** (al **10%** di ik/die), che tenderebbero a migliorare il rapporto LDL/HDL, con una quota di **colesterolo** non superiore a **100 mg/1000 Kcal/die**
4. **Carboidrati** al **60%** di ik/die (zuccheri **semplici max 10%**)
5. **Proteine** al **12-14%** di ik/die

Aspetti qualitativi:

1. ***Olio EVO*** come fonte principale di acidi grassi monoinsaturi
2. Adeguato apporto di ***omega-6 e omega-3*** (prevalentemente pesce azzurro)
3. Privilegiare ***proteine di origine vegetale*** (legumi) rispetto a quelle di origine animale
4. Adeguato apporto di ***fibre idrosolubili***
5. Apporto adeguato di ***vitamine e anti-ossidanti*** (frutta e verdura)
6. ***Evitare grassi vegetali idrogenati*** (contenuti nella maggior parte dei prodotti industriali da forno)

Queste indicazioni alimentari vengono racchiuse nell'ambito di una dieta definita "a semaforo" che suddivide gli alimenti in tre categorie:

1) alimenti da evitare

2) alimenti da consumare con moderazione

3) alimenti da consumare liberamente



Ecco come scegliere gli alimenti giusti

ALIMENTI DA EVITARE

- Latte e yogurt intero, burro, panna, mascarpone, sugna, lardo, margarine
- Insaccati: mortadella, salame, wurstel
- Carni grasse, frattaglie, pancetta, trippa
- Pasta all'uovo o pasta ripiena
- Cibi fritti e prodotti da forno
- Dolci: merendine, biscotti, cioccolato al latte, gelati, caramelle morbide

ALIMENTI DA CONSUMARE CON MODERAZIONE

- Latte e yogurt parzialmente scremato (200 ml per 2 volte/die)
- Pasta al pomodoro (fino a 2 volte a settimana)
- Formaggi e latticini
- Tuorlo d'uovo
- Prosciutto cotto, crudo o speck senza grasso, bresaola
- Carni vaccine (vitello, manzo, bufala) (1 volta a settimana)
- Crostacei e molluschi (1 volta a settimana)

ALIMENTI DA CONSUMARE LIBERAMENTE

- Pesce azzurro: alici, merluzzo, sogliola, tonno, orata, spigola, salmone etc
- Legumi con o senza pasta
- Pasta o riso con verdure almeno 3 volte a settimana
- Carni bianche (agnello, coniglio, pollo, fesa di tacchino)
- Pizza senza mozzarella, pane, bruschette
- Corn-flakes, fette biscottate, marmellata, cracker
- Olio extra vergine d'oliva (crudo o poco cotto)
- Albume d'uovo
- Caramelle dure o gelatine di frutta, cacao amaro
- Ghiacciolo, granite
- **Frutta fresca e verdura ("five a day", almeno 5 porzioni al giorno tra frutta e verdura)**



La terapia farmacologica



Nei bambini con almeno 8 anni di età

se, nonostante 6-12 mesi di trattamento dietetico corretto, il C-LDL è:

- > 190 mg/dl in assenza di fattori di rischio per Malattia cardio-vascolare precoce*
- > 160 mg/dl in presenza di una storia familiare di Malattia cardio-vascolare precoce o almeno due fattori di rischio aggiuntivi (obesità, ipertensione, diabete mellito, inattività fisica).*

Nei bambini di età inferiore a 8 anni

quando essi manifestino persistentemente livelli molto elevati di C-LDL (>500 mg/dl), come accade nella Ipercolesterolemia familiare omozigote.

Modificato da:

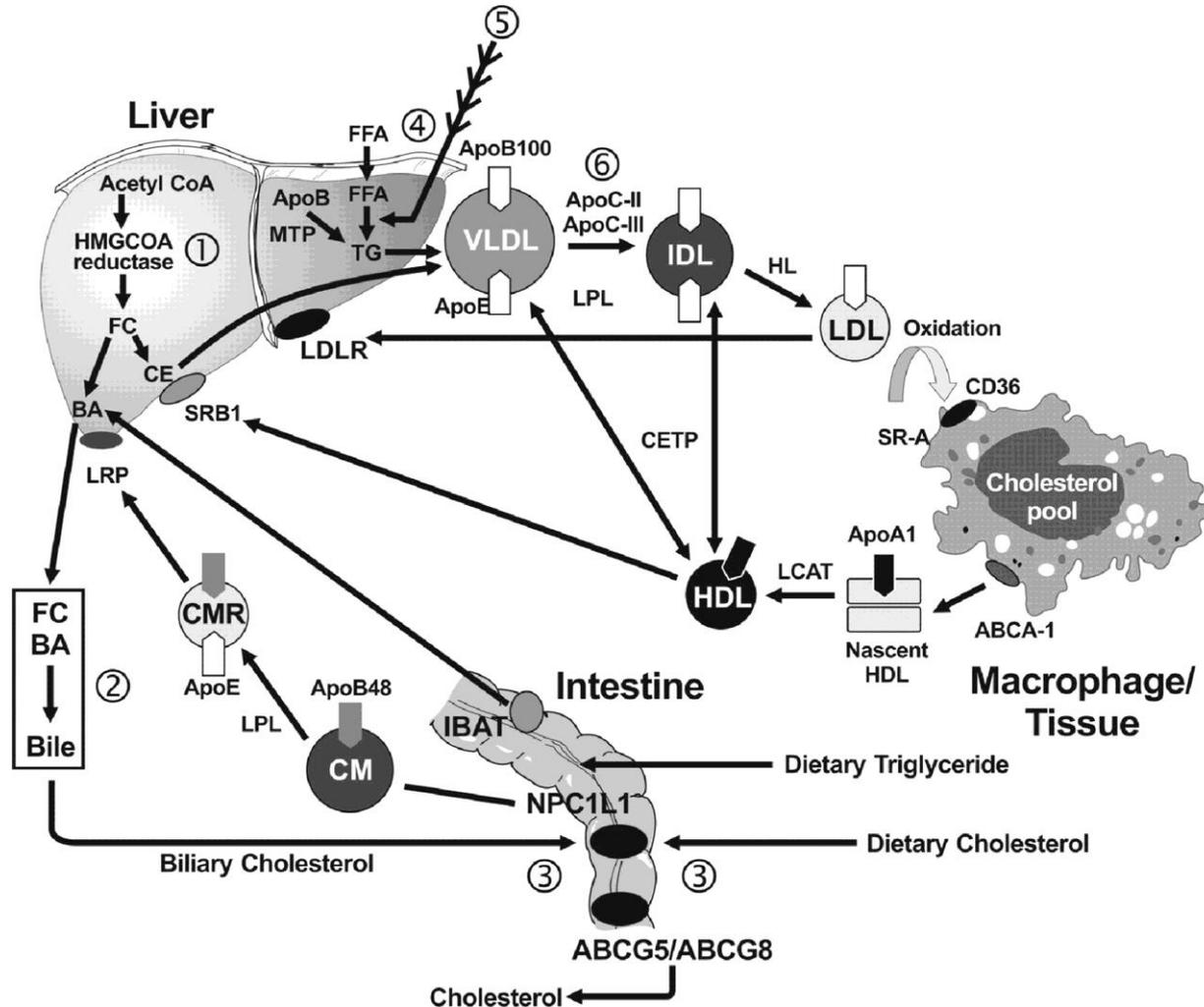
Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood.

Pediatrics 2008; 122: 198-208

Si raccomanda inoltre che **una terapia farmacologica** sia presa in considerazione **anche in bambini di età inferiore a 8 anni** quando essi manifestino persistentemente livelli molto elevati di C-LDL (>500 mg/dl), come accade **nella FH omozigote**.

*In casi molto gravi è prevista la possibilità di trattare tali pazienti con **LDL-afèresi** anche se in letteratura non esiste un chiaro accordo sull'età di inizio di tale tipo di terapia; sono riportati casi di pazienti sottoposti a trattamento già a partire dall'età di 3-4 anni, anche se recenti raccomandazioni suggeriscono di iniziare a partire dai 6-7 anni di vita in pazienti con forme omozigoti risultate resistenti ad un precedente trattamento farmacologico, oppure anche in soggetti eterozigoti se affetti da coronaropatia e con familiarità per accidenti cardiovascolari precoci in presenza di livelli di C-LDL persistentemente elevati.*

Three major pathways of plasma lipoprotein metabolism are shown: 1) transport of dietary (exogenous) fat (left), 2) transport of hepatic (endogenous) fat (center), and 3) reverse cholesterol transport (bottom).



Kwiterovich P O JCEM 2008;93:4200-4209

I siti di azione dei sei principali farmaci lipidoregolatori sulle vie metaboliche esogene ed endogene del metabolismo lipoproteico sono:

- 1. Inibizione dell'HMG-CoA reduttasi da parte delle statine.**
- 2. Legame degli acidi biliari da parte delle resine che interferiscono con con il loro riassorbimento da parte del trasportatore ileale degli acidi biliari (IBAT)**
3. Legame da parte di un inibitore dell'assorbimento del colesterolo al Niemann Pick C1L1, che diminuisce l'assorbimento del colesterolo della dieta e biliare
4. Riduzione della mobilizzazione degli acidi grassi liberi (FFA) da parte della niacina, principalmente dovuta a una riduzione dell'uptake di FFA da parte del fegato e una riduzione della produzione di VLDL, IDL e LDL
- 5. Inibizione della sintesi di Trigliceridi da parte degli acidi grassi ω -3;**
6. Up-regolazione da parte della Lipoprotein-lipasi (LPL) e diminuzione della produzione di apoC-III (inibitore di LPL), da parte di un derivato dell'acido fibrico, che induce una diminuzione di VLDL-TG.

Il pool epatico del colesterolo è ridotto dagli agenti agli step 1, 2 e 3, ciascuno inducente una up-regolazione di LDL-R.

LCAT, Lecithin cholesterol acyl transferase; ABCA-I, ATP-binding cassette protein A-I; ABCG, ATP-binding cassette protein G; BA, bile acids; CE, cholesteryl esters; CM, chylomicrons; CMR, chylomicron remnants; SR-A, class A scavenger receptor; SRB1, class B scavenger receptor.

[adattata da P.O.Kwiterovich Jr - *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008]

Ad oggi, gli unici farmaci autorizzati per il trattamento dell'ipercolesterolemia in età pediatrica sono le **resine a scambio ionico**, colestiramina e colestipolo, il cui meccanismo d'azione è legato alla capacità di sottrarre gli acidi biliari al ricircolo entero-epatico inibendone l'assorbimento a livello intestinale, mediante formazione di un complesso insolubile eliminato successivamente per via fecale.

Tale meccanismo porta ad una up-regolazione del recettore C-LDL presente sulla cellula epatica e della clearance di C-LDL dal circolo, inducendo al contempo la risintesi epatica dei sali biliari a partire dal colesterolo i cui valori plasmatici, di conseguenza, subiscono un moderato decremento.

In particolare, la terapia con resine per os consente mediamente di ottenere una riduzione del C-LDL dal 17 % al 20 %. Questi agenti non hanno assorbimento sistemico per cui gli effetti avversi sono principalmente gastrointestinali, quali costipazione, nausea, vomito. Purtroppo un'appetibilità molto scarsa spesso ne determina una bassa compliance.

*Altri farmaci disponibili sono le **statine**, che agiscono inibendo in maniera competitiva l'HMG-CoA reduttasi, enzima chiave che regola la tappa limitante della sintesi endogena del colesterolo e per questo sono in grado di ridurre i livelli di C-LDL. Diversi studi dimostrano la loro sicurezza a breve termine e l'efficacia nel trattamento della FH fin dall'età di 8 anni.*

Le statine attualmente approvate per l'uso pediatrico dalla Food and Drug Administration (FDA) sono quattro e tutte hanno dimostrato una capacità di riduzione dei livelli di C-LDL compresa tra il 25 e il 45 %.

Tabella 4. STATINE APPROVATE DALLA FDA PER UN USO IN ETA' PEDIATRICA

Principio attivo	Età (anni)	Dose/die	Lipofilia
Simvastatina	> 10	10-40 mg	+++
Lovastatina	> 10	10-40 mg	++
Atorvastatina	> 10	10-40 mg	-
Pravastatina	8-13	20 mg	-
	> 13	40 mg	-

Gli eventuali effetti avversi sono principalmente caratterizzati da aumento delle transaminasi epatiche e della creatin-chinasi, con rari episodi di rabdomiolisi; per questo motivo un attento follow-up è necessario con un monitoraggio periodico della creatin-chinasi e delle transaminasi.

*Un altro gruppo di agenti ipolipemizzanti è rappresentato dagli inibitori dell'assorbimento del colesterolo come l'**ezetimibe**, in grado di inibire l'assorbimento del colesterolo mediante l'interazione con il NPC1L1 transporter localizzato nell'orletto a spazzola dell'epitelio intestinale. Ezetimibe consente una riduzione media del C-LDL del 20%; se somministrato in associazione con le statine, consente di ridurre il dosaggio.*

Concentrazioni di C-LDL raccomandate per il trattamento farmacologico dei bambini e degli adolescenti di 8 anni ed oltre

Caratteristiche dei pazienti

No altri fattori di rischio per MCVP

Altri fattori di rischio presenti

*obesità, ipertensione,
fumo di sigaretta (in adolescenti)
e/o storia familiare positiva di MCVP*

Bambini con diabete mellito

Livelli di C-LDL consigliati

C-LDL > 190 mg/dl nonostante la dieta

C-LDL > 160 mg/dl nonostante la dieta

C-LDL > 130 mg/dl nonostante la dieta

Ideale obiettivo terapeutico: C-LDL <110 mg/dl

(minimo obiettivo terapeutico <130 mg/dl)

Adattato da:

Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood, Pediatrics 2008

Nuovi “markers” di rischio aterosclerotico

1. Marker rilevabile in maniera standardizzata e riproducibile
2. Rapporto tra valori elevati ed effettiva predizione di rischio futuro
3. Incremento del valore predittivo rispetto allo screening lipidemico



Nuovi “markers” di rischio aterosclerotico



Potrebbero rispondere a questi requisiti:

1. Omocisteina totale plasmatica
2. Lp(a), apoB, apo(a)
3. IMT, FMD
4. Fibrinogeno
5. Funzione fibrinolitica (t-Pa, PAI-1, d-Dimero)
6. Indici di infiammazione (hs-PCR)
7. **BMI-EAR**

Omocisteina

(tossicità endoteliale, ↑LDL-ox, ↑per carenza di folati)

- Rischio reale solo per valori estremamente elevati
- Coorte CATCH (Children and Adolescent Trial for Cardiovascular Health) non supporta ipotesi
- AHA e ACC raccomandano solo in p. con aterosclerosi precoce senza altri fattori di rischio o p. con IRC
- 400 g/die di ac. folico + vit. B12 ↓omocys
(add cheaper than screen)

Osganian SK, Stampfer MJ, Spiegelman D, et al.
Distribution of and factors associated with serum homocysteine levels in children:
Child and Adolescent Trial for Cardiovascular Health.
JAMA. 1999;281:1189–1196

Nessuna relazione rilevata tra profilo lipidico, pressione arteriosa, BMI e livelli di omocisteina in bambini e adolescenti.^{1,2,3}

In un'unica esperienza si riportano, in ragazzi FH di età compresa tra 10 e 19 anni, livelli di omocisteina correlati a IMT carotideo.⁴

1. Tonstad S et al. Relation of total homocysteine and lipid levels in children to premature cardiovascular death in male relatives. *Pediatr Res.* 1996;40 :47 –52
2. Bates CJ et al. Correlates of plasma homocysteine, cysteine and cysteinyl-glycine in respondents in the British National Diet and Nutrition Survey of young people aged 4–18 years, and a comparison with the survey of people aged 65 years and over. *Br J Nutr.* 2002;87 :71 –79
3. Greenlund KJ et al. Plasma homocysteine distribution and its association with parental history of coronary artery disease in black and white children: the Bogalusa Heart Study. *Circulation.* 1999;99 :2144 –2149
4. Tonstad S et al. Risk factors related to carotid intima-media thickness and plaque in children with familial hypercholesterolemia and control subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16 :984 –991

Fibrinogeno

(aggregazione piastrinica e viscosità ematica – età, obesità, fumo, DT2, LDLc)

- *Rischio CVD 1.8X*

Difficoltà standardizzazione dosaggio

Variabilità livelli plasmatici

Correlazione con fumo, esercizio, peso

Childhood levels of serum apolipoproteins B and A-I predict carotid intima-media thickness and brachial endothelial function in adulthood: the cardiovascular risk in young Finns study.



879 subjects in the Cardiovascular Risk in Young Finns Study (ages 3 to 18 years at baseline, among 1980 and 2001)

Carotid artery intima-media thickness (IMT) and brachial artery flow-mediated dilation (FMD) were measured in 2001 at the age of 24 to 39 years.

Juonala M et al. J Am Coll Cardiol. 2008 Jul 22;52(4):293-9.



Childhood levels of serum apolipoproteins B and A-I predict carotid intima-media thickness and brachial endothelial function in adulthood: the cardiovascular risk in young Finns study.

ApoB and apoB/apoA-I ratio were directly related ($p < 0.001$) and apoA-I was inversely related ($p = 0.01$) with adulthood IMT.

In subjects ages 3 to 18 years at baseline, apoB ($p = 0.02$) and the apoB/apoA-I ratio were inversely related ($p < 0.001$) and apoA-I was directly related ($p = 0.003$) to adulthood FMD.

These relations were not altered when the effects of nonlipid risk factors and adulthood apolipoproteins were taken into account.

The apoB/apoA-I ratio measured in adolescence was superior to LDL/HDL ratio (c-values, 0.623 vs. 0.569, $p = 0.03$) in predicting increased IMT in adulthood (IMT \geq 90th percentile and/or carotid plaque).

Juonala M et al. J Am Coll Cardiol. 2008 Jul 22;52(4):293-9.

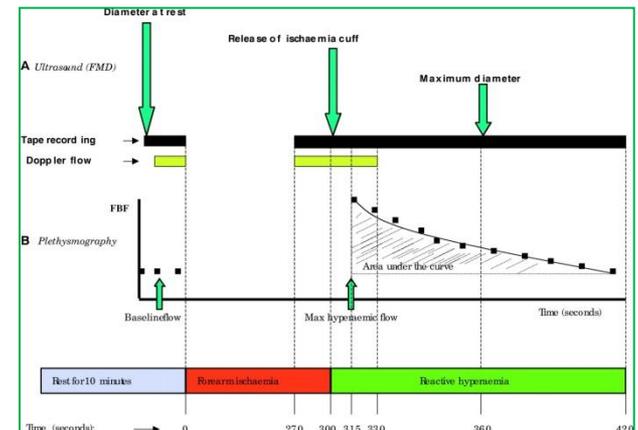
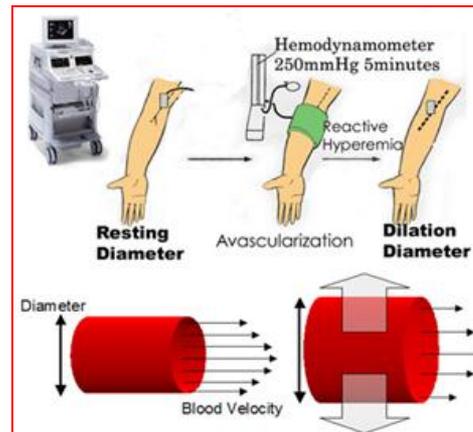
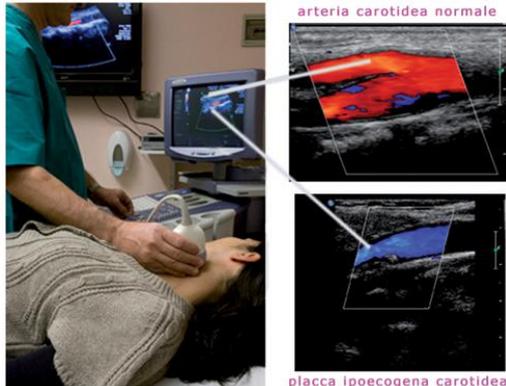


Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents.

Arterial distensibility has been studied in a large population-based sample of almost 500 children aged 9 to 11 years.

Total and LDL-cholesterol levels were inversely related to arterial distensibility in this sample.

Spiers JP, Kelso EJ, Siah WF, et al. J Hypertens. 2005;23:1707–1715



Influence of age on associations between childhood risk factors and carotid intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study, the Childhood Determinants of Adult Health Study, the Bogalusa Heart Study, and the Muscatine Study for the International Childhood Cardiovascular Cohort (i3C) Consortium.

4 longitudinal cohorts

The strength of the associations between childhood risk factors and carotid intima-media thickness is dependent on childhood age.

On the basis of these data, **risk factor measurements obtained at or after 9 years of age are predictive of subclinical atherosclerosis in adulthood.**



Juonala M, Magnussen CG et al. Circulation. 2010 Dec 14;122(24):2514-20

Indici di fibrinolisi (PAI-1, tPA, D-Dimero)

(↑PAI-1 in obesi, rapporto PAI-1 e IMA)

- *Rischio CVD*

Difficoltà standardizzazione dosaggio

Migliore approccio al trattamento

Indici di infiammazione (hs-PCR, ICAM-1, IL-6)

(attori o markers?)

- *Rischio CVD*

hs-PCR ↑ valore predittivo 3-4X

hs-PCR migliora vp lipidi plasmatici

↓ hs-PCR dopo ASA, statine, esercizio fisico, ↓ peso

Test commerciali poco costosi

Amiloride sierica A, ICAM-1, IL-6 individuano rischio anche tra LDL-c<130

Braunwald Zipes Libby, Heart Disease 6 th edition.
A Textbook of Cardiovascular Medicine Chapter 31,
W.B.Saunders Company, 2001.

I livelli di PCR in bambini e adolescenti obesi correlano più costantemente con BMI.¹⁻³

I livelli di PCR sembrano aumentare con il grado dell'obesità ³ insieme agli altri marker dell' infiammazione.

Ci sono evidenze discordanti riguardo la presenza di una relazione diretta tra elevazione della PCR e insulino resistenza in bambini.³

Bambini e adolescenti con sindrome metabolica hanno una probabilità 4 volte superiore, rispetto a quelli senza, di manifestare infiammazione di grado lieve evidenziata dai livelli della PCR.⁴

1. Weiss R et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004;350 :2362 –2374
2. Ford ES et al. National Health and Nutrition Examination. The metabolic syndrome and concentrations of C-reactive protein among U.S. youth. *Diabetes Care.* 2005;28 :878 –881
3. Jarvisalo MJ et al. Elevated serum C-reactive protein levels and early arterial changes in healthy children. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22 :1323 –1328
4. Charakida M et al. Endothelial dysfunction in childhood infection. *Circulation.* 2005;111 :1660 –1665

“ ... mentre l’uomo singolo è un puzzle insolubile, un gruppo diventa certezza matematica. Non si potrà mai, per esempio, predire ciò che farà un individuo, ma si potrà dire con precisione ciò che un gruppo di persone è in procinto di fare.”

Sherlock Holmes



Take-home message 1

- ✓ Perché preoccuparsi del colesterolo alto nel bambino?

Perché rappresenta certamente un fattore aterogeno maggiore

- ✓ Quand'è che il colesterolo è troppo alto in età pediatrica?

Quando supera il 95° percentile per età e sesso (AAP 2008)

- ✓ Quali sono le cause di colesterolo alto nel bambino?

Soprattutto multifattoriali/poligeniche. Tuttavia 1/500 è affetto da HeFH, con valori particolarmente elevati e prognosi vascolare peggiore

- ✓ In quali bambini depistare un'ipercolesterolemia?

In bambini con familiarità e/o co-fattori di rischio (screening selettivo)

- ✓ In quali bambini sospettare un'ipercolesterolemia familiare?

In bambini con colesterolo totale elevato, TG nella norma, almeno un genitore affetto da iperlipemia IIa o MCV e LDL-C > 135 mg/dl.

Take-home message 2

L'attuale disponibilità di moderne valutazioni non invasive (anatomiche, funzionali, meccaniche, proinfiammatorie e protrombotiche) di precoce modificazione della parete vascolare durante l'infanzia e l'adolescenza ha migliorato certamente le nostre intuizioni sulle cause, lo sviluppo e i meccanismi patofisiologici delle malattie cardiovascolari (MCV). Questi strumenti saranno sempre più essenziali nel definire protocolli di trattamento finalizzati all'inversione o almeno al miglioramento di tali modificazioni prima dell'età adulta.

Take-home message 3

La definizione dello spessore medio-intimale carotideo (IMT), la dilatazione flusso-mediata dell'arteria brachiale (FMD), la funzione endoteliale, e lo stato proinfiammatorio e protrombotico, da soli o in combinazione, possono rappresentare un metodo per identificare i bambini e i ragazzi con il più alto rischio di MCV in età adulta e definire specifiche strategie di trattamento in quanto potrebbero certamente trarre maggiore beneficio dalla terapia farmacologica con statine rispetto a quelli senza disfunzione endoteliale.

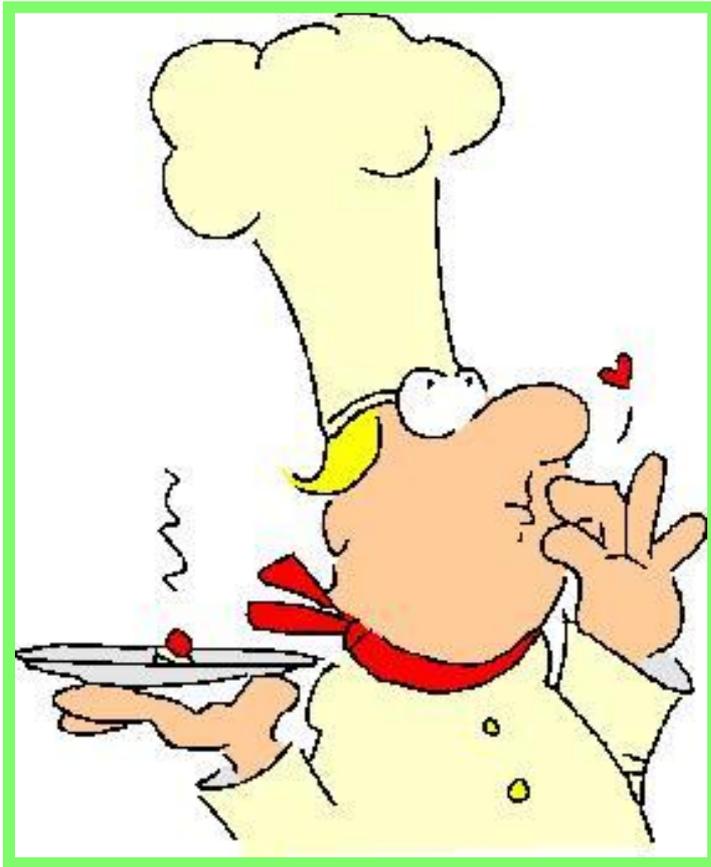
Take-home message 4

Gli adolescenti FH con una compromissione di FMD potrebbero trarre maggiore beneficio dalla terapia farmacologica con statine rispetto a quelli senza disfunzione endoteliale.

Bambini e ragazzi obesi con anomalo spessore intimale arterioso saranno invitati con maggiore incisività a svolgere attività fisica più intensa e a modificare le loro abitudini alimentari.



Take-home message 5



Al contrario bambini, pur con qualche fattore di rischio, che hanno normale funzione endoteliale, normali livelli di PCR e normale FMD possono ricevere controlli seriati con un intervento meno aggressivo.

Take-home message 6

Bambini obesi con compromissione della funzione endoteliale attuale, vedono regredire le alterazioni vascolari nel lungo periodo (misurazioni sequenziali di FMD e IMT) attraverso le modificazioni del loro stile di vita mantenute nel tempo con un feedback positivo perfino se non riescono ad ottenere una riduzione del BMI.

