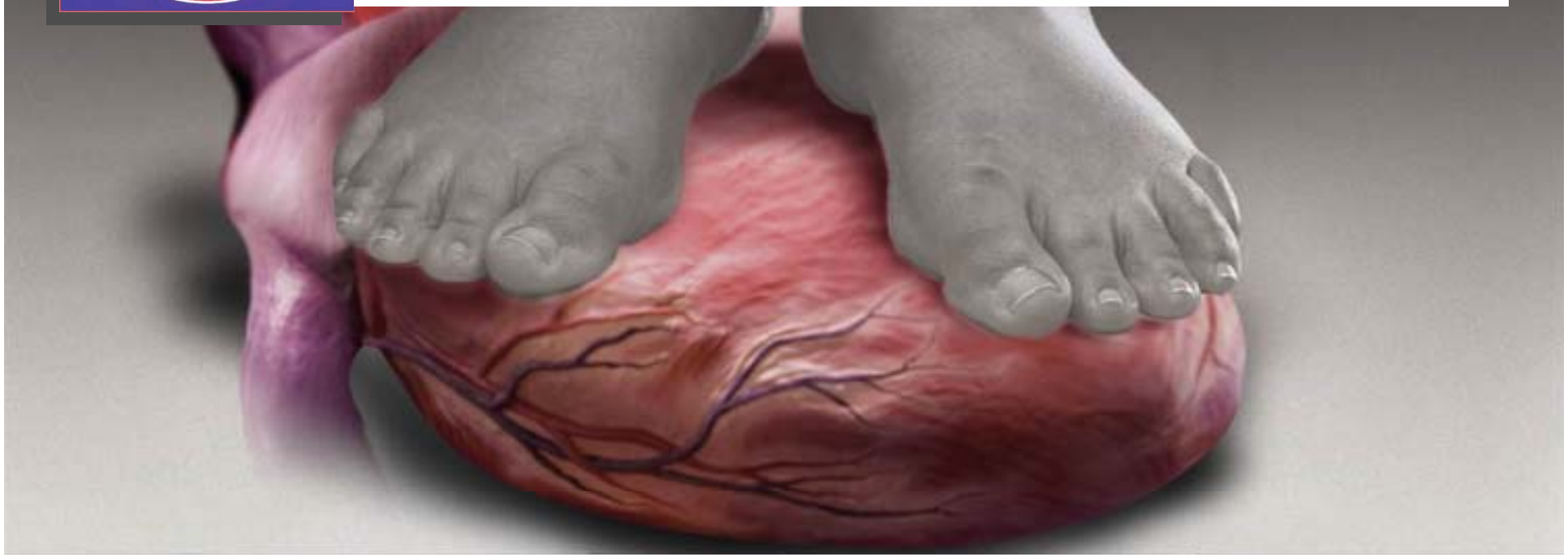
SECONDA UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA
DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA

ALTERAZIONI CARDIOVASCOLARI NELLA OBESITA' IN ETA' EVOLUTIVA

LAURA PERRONE

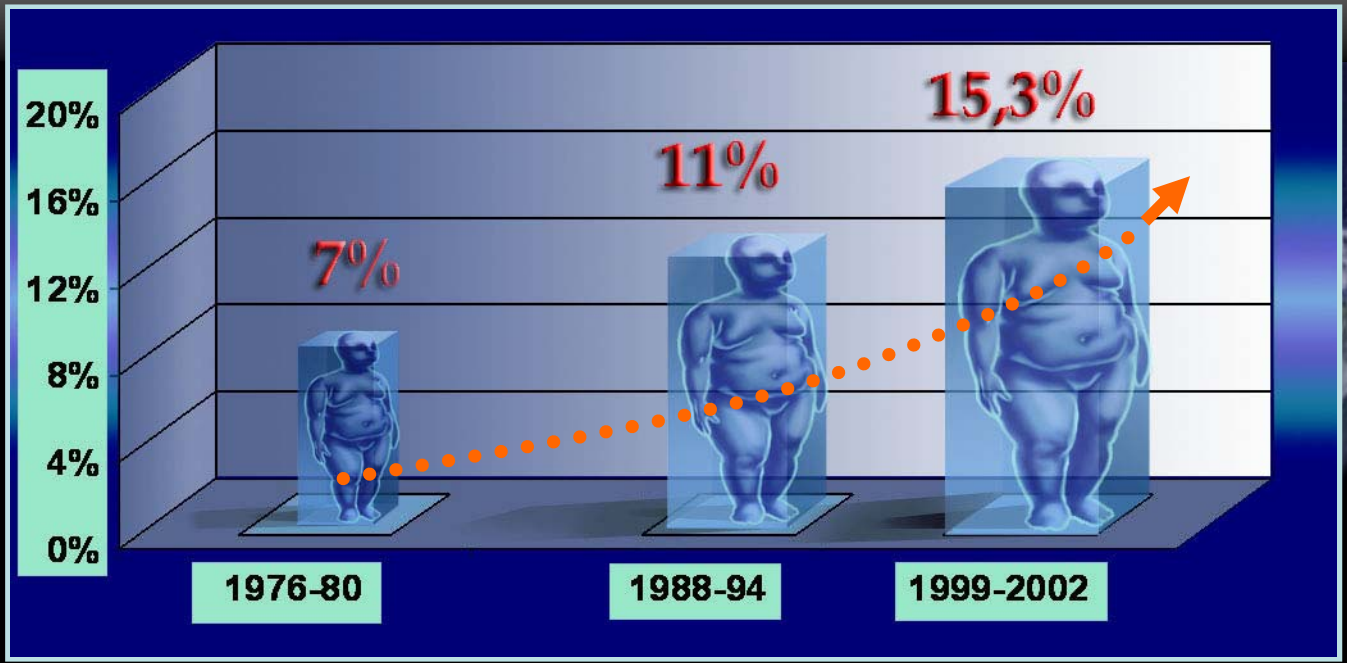


OBESITA' IN ETA' PEDIATRICA:

UN ALLARME DALLE CONNOTAZIONI PANDEMICHE

La prevalenza dell'obesità sta aumentando in maniera preoccupante in tutto il mondo, scalzando la malnutrizione come prima causa di morbilità e mortalità correlata a problemi nutrizionali

Negli US la prevalenza del sovrappeso in età pediatrica è raddoppiata dal 1980 al 2000 e la prevalenza verificata nel 2002 è di gran lunga maggiore di quella attesa in base alle stime basate sui vecchi trend degli anni '80, superando quasi quella prevista per il 2010

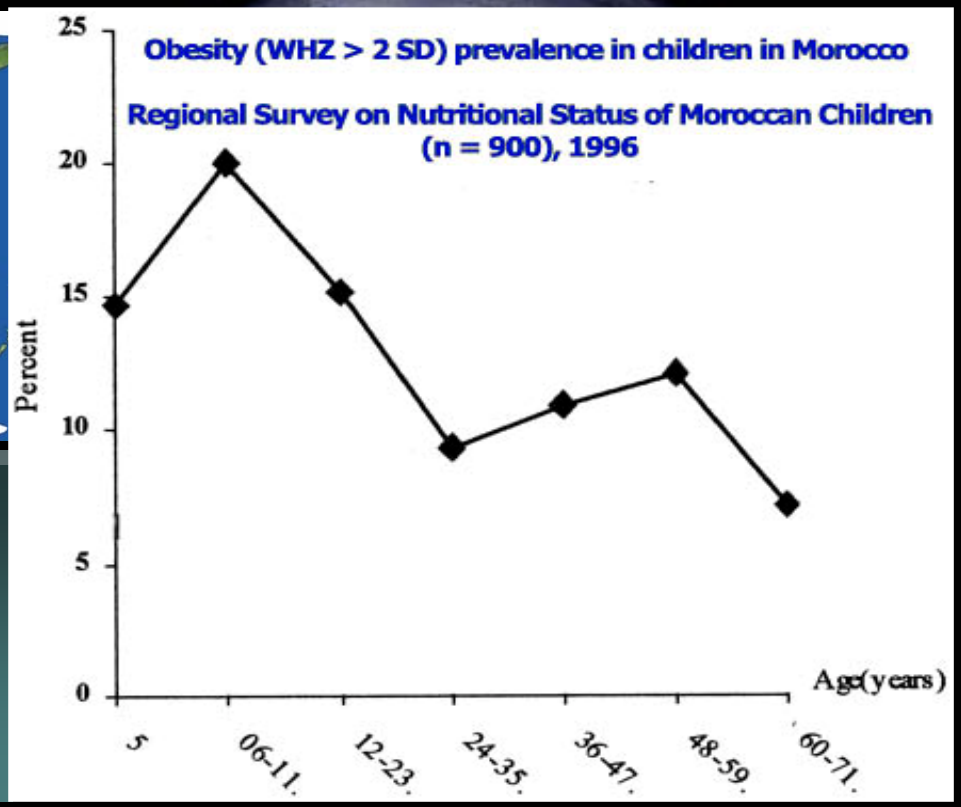


OBESITA' IN ETA' PEDIATRICA:

UN ALLARME DALLE CONNOTAZIONI PANDEMICHE

Un rapido aumento della prevalenza tra i bambini d'età scolare in Paesi in via di sviluppo rende impossibile relegare l'obesità pediatrica a un problema puramente occidentale, essendo ormai condiviso da quasi tutte le aree industrializzate e da molti Paesi in via di sviluppo.

In in una recente review De Onis e Blössner hanno riportato un rapido aumento della prevalenza tra i bambini d'età scolare in Paesi in via di sviluppo



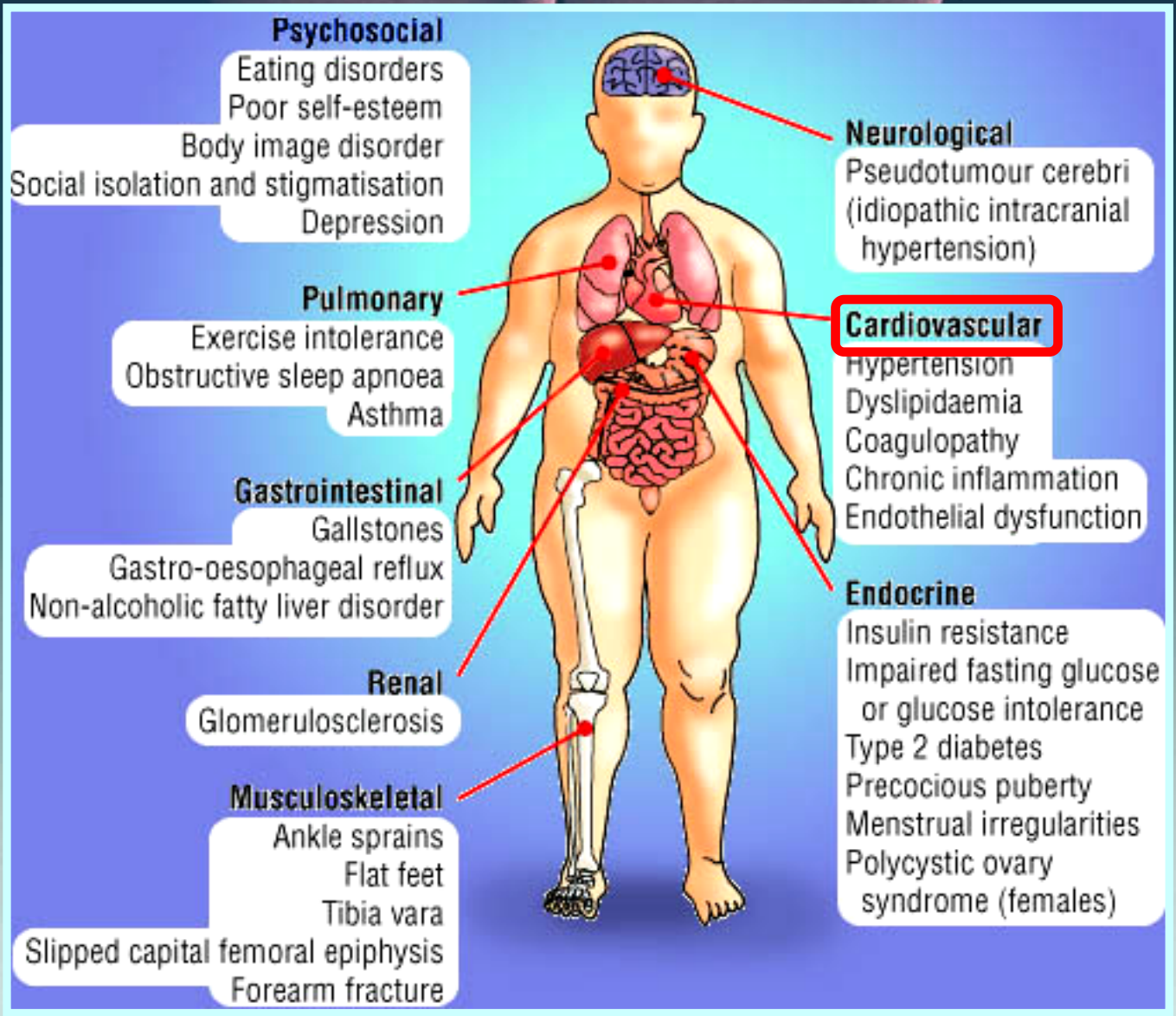
COMPLICANZE DELL'OBESITA' A ESORDIO PRECOCE

Una moltitudine di problemi clinici minori e maggiori minaccia bambini e adolescenti obesi.

Tra questi problemi alcuni hanno un impatto considerevole sulla qualità di vita, altri potrebbero addirittura ridurre l'aspettativa di vita stessa

Natura dell 'alterazione	Alterazione correlata all' obesità
Polmonare	•Apnea notturna •Asma •S. di Pickwick
Ortopedica	•Epifisiolisi •Malattia di Blount (tibia varia) •Torsione tibiale •Piedi piatti •Distorsioni della caviglia •Aumentato rischio di fratture
Neurologica	•Ipertensione endocranica idiopatica
Gastroenterologica	•Colelitiasi •Statosi epatica/ non alcoholic fatty liver •Reflusso gastro-esofageo
Endocrina	•Insulinoresistenza /ridotta tolleranza ai carboidrati •Diabete Mellito di tipo 2 •Dismenorrea •S. dell'ovaio policistico •Ipercorticismo
Cardiovascolare	•Ipertensione •Dislipidemia •Strie lipidiche •Ipertrofia ventricolare sinistra
Altra	•Infiammazione sistemica/elevata proteina C-reattiva

COMPLICANZE DELL'OBESITA' A ESORDIO PRECOCE



COMPLICANZE CARDIOVASCOLARI DELL'OBESITA' A ESORDIO PRECOCE

IPERTENSIONE ARTERIOSA

i bambini obesi hanno un rischio circa tre volte maggiore d'essere ipertesi rispetto ai non obesi

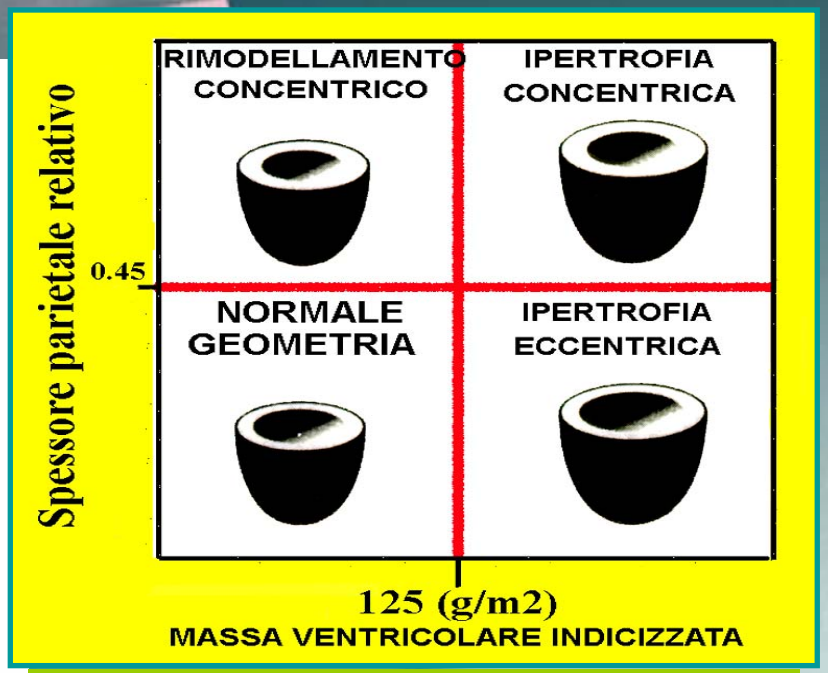
Da un recente studio è emerso come un elevato BMI durante l'infanzia sia predittivo non solo d'obesità e sovrappeso in età adulta ma anche d'ipertensione in tale età

COMPLICANZE CARDIOVASCOLARI DELL'OBESITA' A ESORDIO PRECOCE

IPERTROFIA DEL VENTRICOLO SN (LVH)

E' stato dimostrato che la massa magra, la massa grassa e la pressione sanguigna sono indipendentemente associate alla massa ventricolare sinistra in bambini e adolescenti

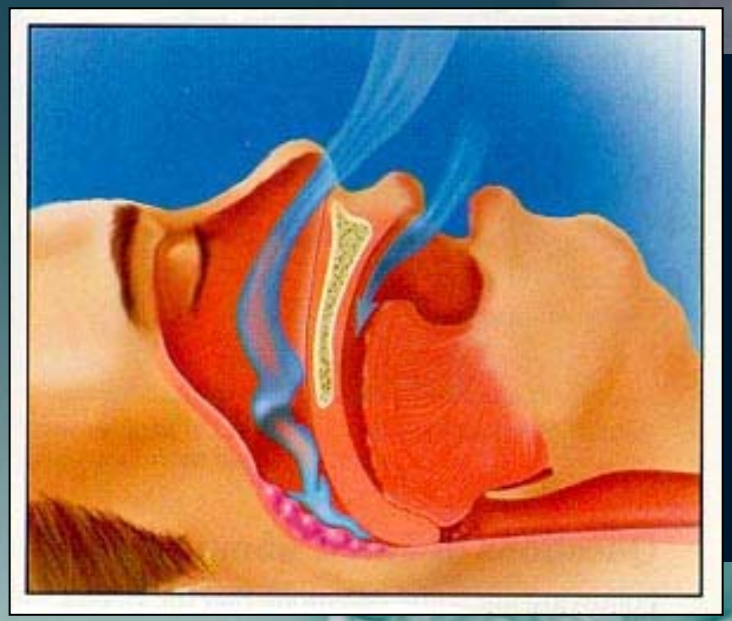
Dati del 1998-2001 derivanti da tre centri membri della "*Pediatric Hypertension Association*", ottenuti attraverso valutazioni ecocardiografiche eseguite su giovani (età media 13,6 anni) ipertesi, hanno mostrato che il 41% dei soggetti presentava LVH in base ai criteri pediatrici.
Un BMI più elevato risultava significativamente associato a un maggior indice di massa ventricolare (Massa ventricolo sin./ altezza)



L'ipertrofia ventricolare riscontrata nell'obesità infantile sarebbe di tipo eccentrico

COMPLICANZE CARDIOVASCOLARI DELL'OBESITA' A ESORDIO PRECOCE

APNEA OSTRUTTIVA NOTTURNA

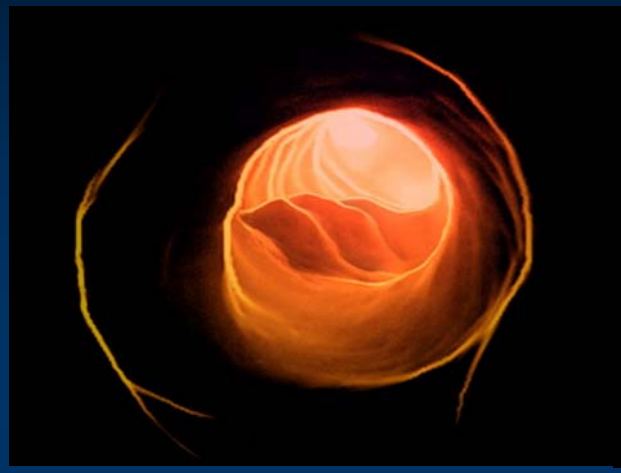


L'*apnea ostruttiva notturna* è un fattore di rischio cardiovascolare emergente negli adulti.

Amin et al hanno mostrato che un BMI elevato s'associa ad aumentato rischio di apnea ostruttiva notturna nella popolazione pediatrica e che tale patologia è correlata ad aumento della massa del ventricolo sinistro

COMPLICANZE CARDIOVASCOLARI DELL'OBESITA' A ESORDIO PRECOCE

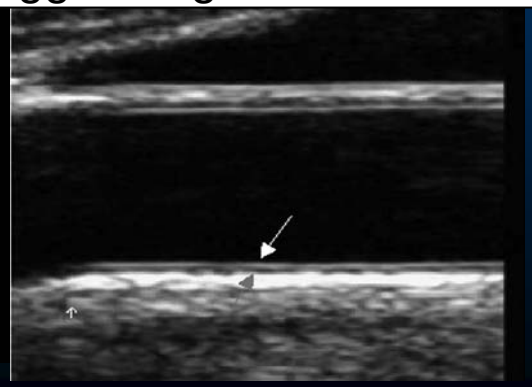
ATEROGENESI E ISPESSIMENTO MEDIOINTIMALE



Nello studio Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) un valore di BMI >30 kg/m2, l'aumento dello spessore del pannicolo adiposo e una ridotta tolleranza ai carboidrati sono apparsi associati a lesioni aterosclerotiche avanzate in giovane età

Le misurazioni di spessore e rigidità dell'intima carotidea con Ecografia B-mode ad alta risoluzione sono markers di aterosclerosi in fase precoce. Tounian et al. nel 2001 hanno mostrato come nei bambini obesi sia presente maggiore rigidità delle carotidi

Uno studio più recente condotto a Napoli su 100 bambini obesi (età 6-14 anni) ha confermato tale rilievo individuando, inoltre, un marcato ispessimento dell'intima carotidea nei bambini obesi rispetto ai controlli non obesi (1)



(1) Iannuzzi A, Licenziati M, Acampora C, Salvatore V: Increased Carotid Intima-Media Thickness and Stiffness in Obese Children. Diabetes Care 27:2506-2508, 2004

NOSTRI STUDI

Studi da noi condotti, in collaborazione con la Cardiologia Pediatrica, evidenziano correlazioni tra alterazioni precliniche della contrattilità miocardica e obesità, ipertensione e insulinoresistenza nell'età evolutiva

STUDIO I

Effetti preclinici di obesità e ipertensione arteriosa sulla contrattilità cardiaca valutata tramite recenti metodiche ecocardiografiche (strain e strain rate imaging)

STUDIO II

Funzionalità miocardica nei bambini obesi e individuazione degli specifici elementi (PA, BMI, sensibilità insulinica) che mediano le alterazioni rilevate attraverso misurazione ecocardiografica dell' indice di performance miocardica

STUDIO I

Definire gli effetti preclinici in eta' pediatrica di:

OBESITÀ

IPERTENSIONE ARTERIOSA ISOLATA

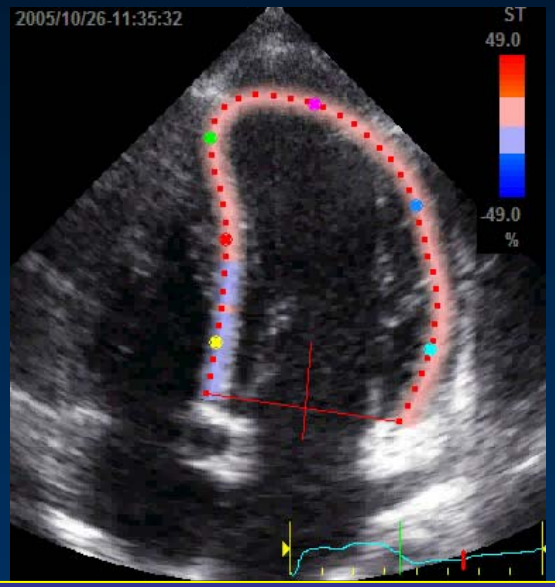
OBESITÀ E IPERTENSIONE ARTERIOSA

Sul sistema cardiovascolare utilizzando una nuova tecnica basata su ultrasuoni:

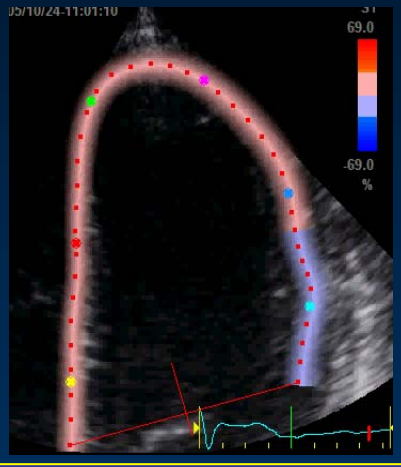
lo Strain (S) e lo Strain Rate (SR) Imaging

Strain Rate Imaging

Lo Strain Rate riflette la velocità di "deformazione" del tessuto miocardico e può essere misurato tramite ecodoppler tissutale(TDI), calcolando dai gradienti di velocità la deformazione miocardica(*strain*) in relazione a contrazione e rilasciamento



Normale deformazione miocardica



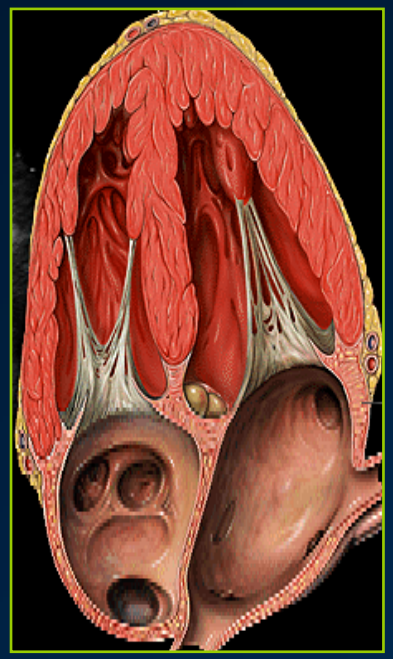
Ridotta deformazione di apice e parete laterale miocardica

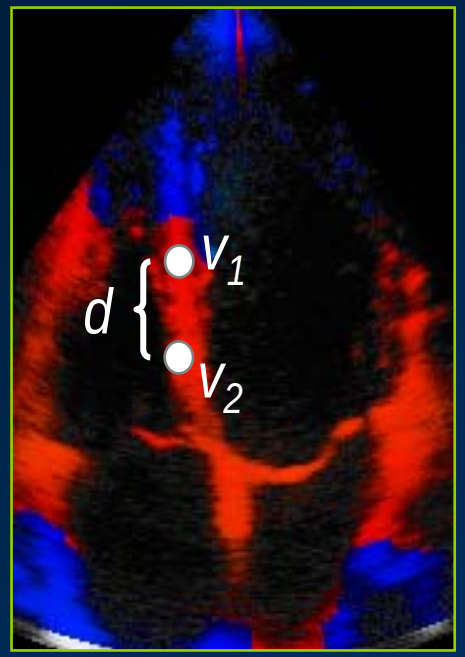
Non essendo condizionato dal movimento dei segmenti adiacenti è considerato un indice diretto di contrattilità miocardica, capace d'identificare segmenti ipocontrattili. La metodica è stata convalidata da studi sperimentali e clinici

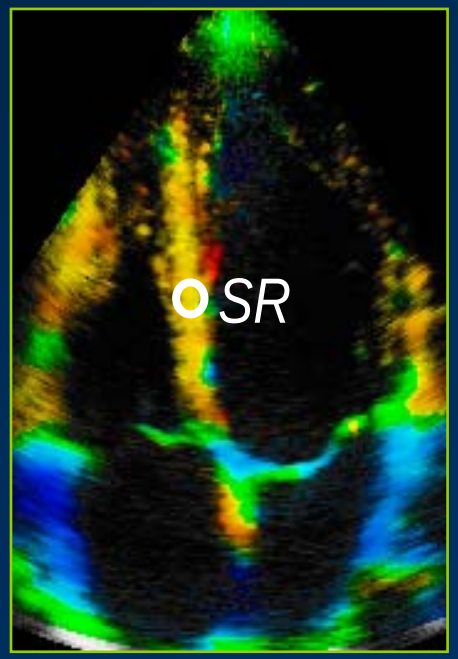
Strain Rate Imaging

Velocita'

Strain Rate







$$\textbf{Strain Rate} = \frac{V_1 - V_2}{d}$$

SR = la velocita' con cui avviene la deformazione miocardica

S = la quantità totale di deformazione miocardica

POPOLAZIONE

- 30 bambini magri, ipertesi

Gruppo H: eta' media 12 ± 3 anni

- 110 bambini Obesi

Gruppo O: eta' media 11±3 anni, *25% con insulinoresistenza*

- 60 bambini ipertesi e Obesi

Gruppo HO: eta'media 13±3 anni, *60% con insulinoresistenza*

- 40 bambini sani, comparabili per sesso ed eta'

Controlli: eta' media 12±3 anni

METODI

- Misurazione standard della pressione arteriosa
- Monitoraggio della pressione arteriosa nelle 24 ore
- Ecocardiogramma
- Studio con S e SR

RISULTATI

	GRUPPO O	GRUPPO OH	GRUPPO H	Controlli
Setto d (mm)	8 ± 2	9 ±2^	8 ±2	7 ±2
VS d (mm)	46 ±7	45 ±8	41 ±6	40 ±7
PP d (mm)	8 ±2	9 ±2^	7 ±2	7 ±2
AS (mm)	36±4°	34±5°	30±5	30±6
EF (%)	69 ±6	67 ±10	69 ±10	70 ±8
LVM/BSA (g/m^2)	79 ±28	86 ±35	75 ±42	73 ±30
LVM/H$^{2.7}$	**43 ±16^**	**44 ±20^**	**40 ±16^**	33 ±14
Glicemia (mmol/L)	4.3 ± 0.7 °	4.6 ± 0.5 °	3.6 ± 0.6	3.5 ± 0.6
Insulinemia(pmol/L)	217 ± 128 °	**295 ± 124##**	153 ± 33	153 ± 33

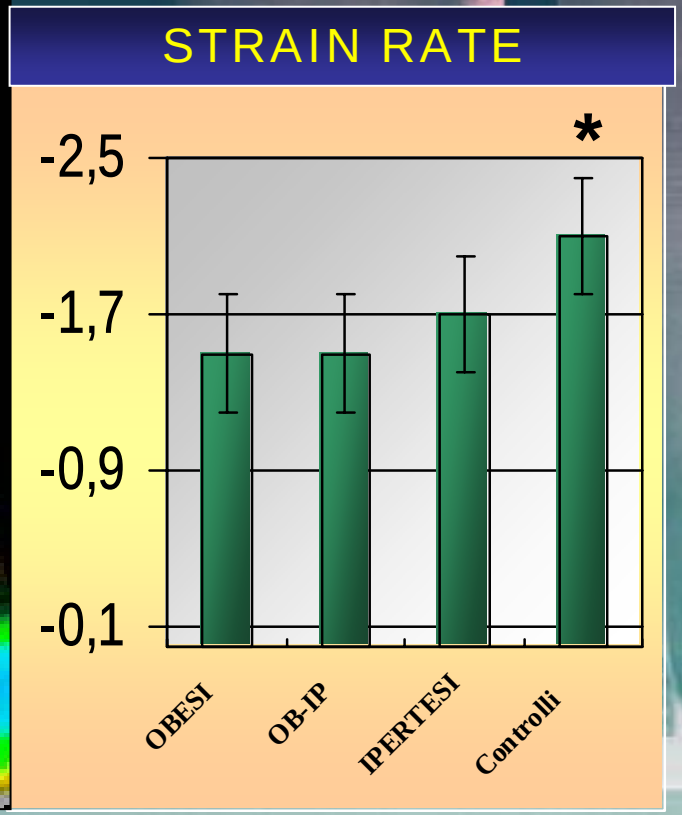
° **p<0.01 vs Ipertesi e controlli**

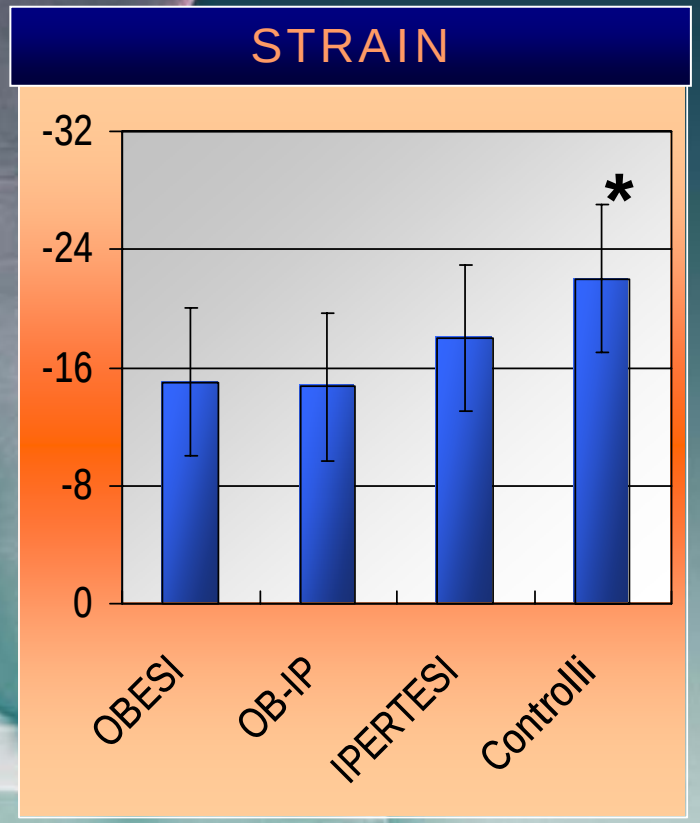
^ **p<0.01 vs Controlli**

p<0.01 vs Obesi, Ipertesi e Controlli

RISULTATI

S/SR: deformazione longitudinale



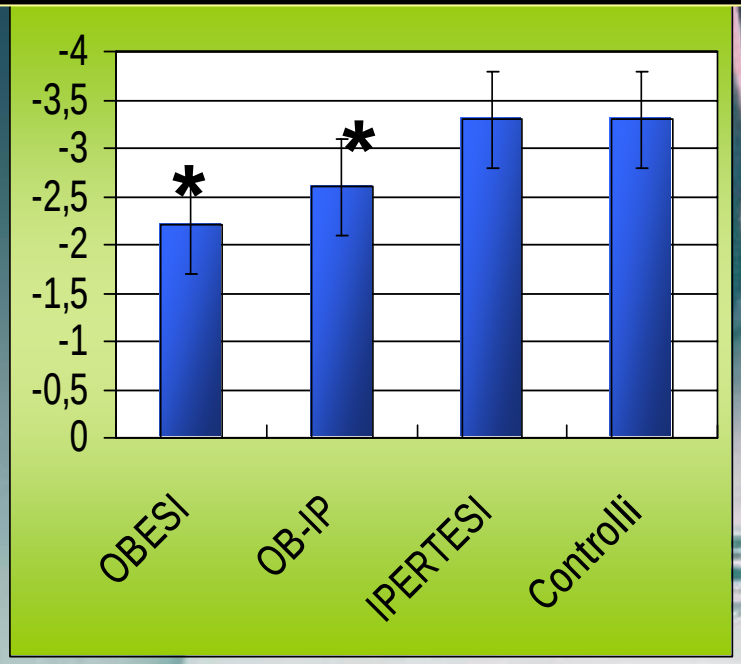


*p<0.001 vs Gruppo O, HO e Gruppo H

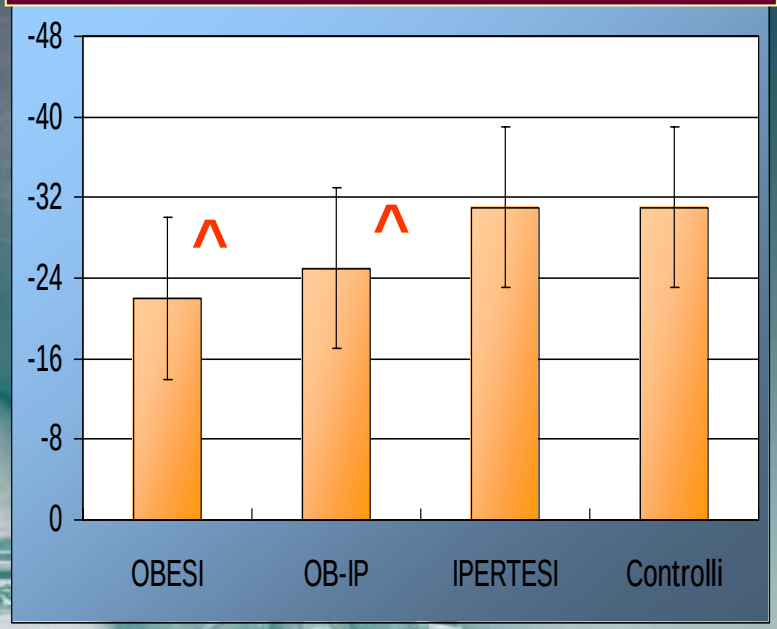
RISULTATI

S/SR: Deformazione del ventricolo destro

STRAIN RATE

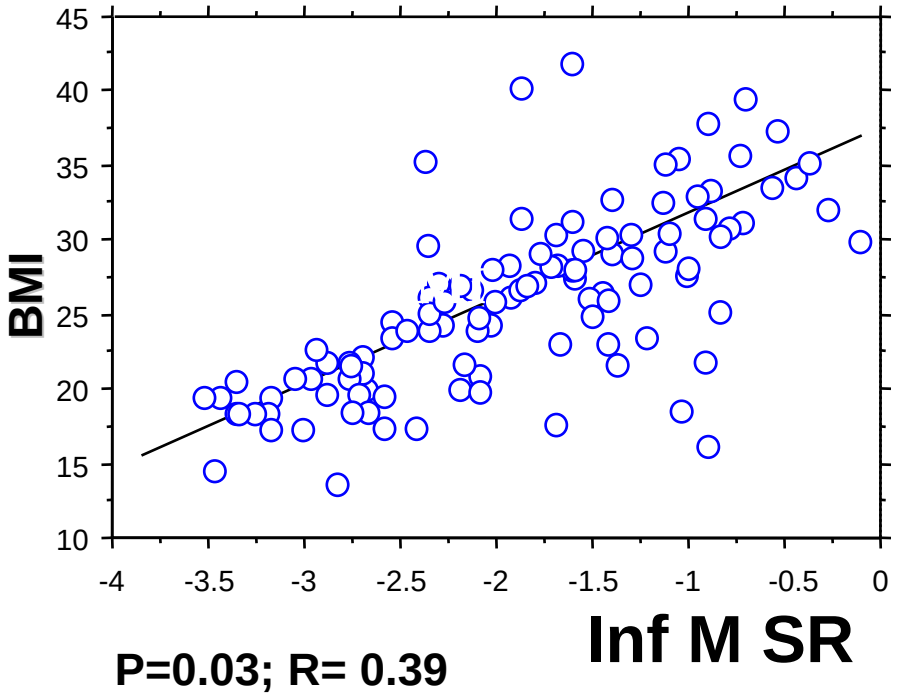


STRAIN

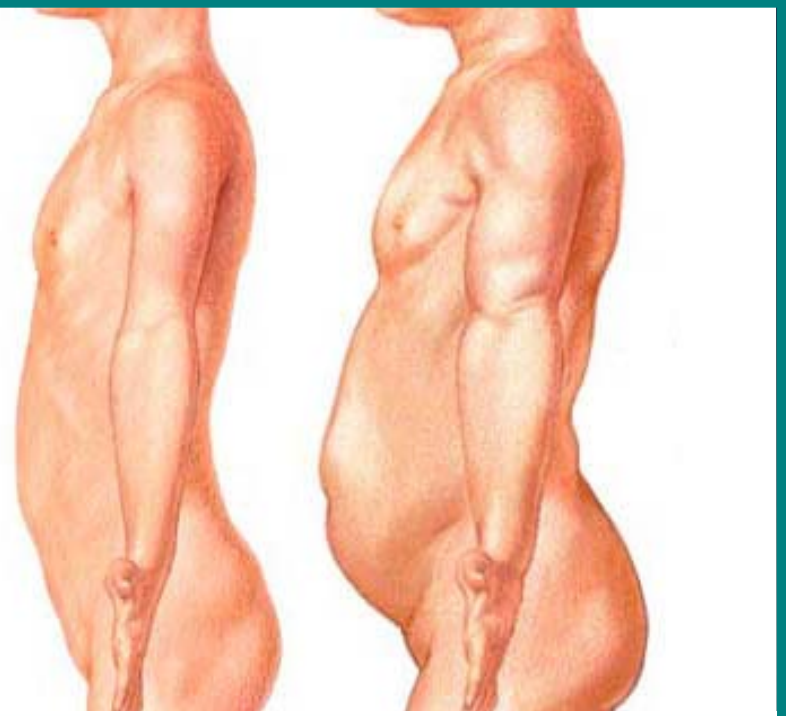


***p<0.01 vs Ipertesi e Controlli; ^ p<0.001 vs Ipertesi e Controlli**

RISULTATI



P=0.03; R= 0.39



Lo SR è significativamente correlato con il BMI

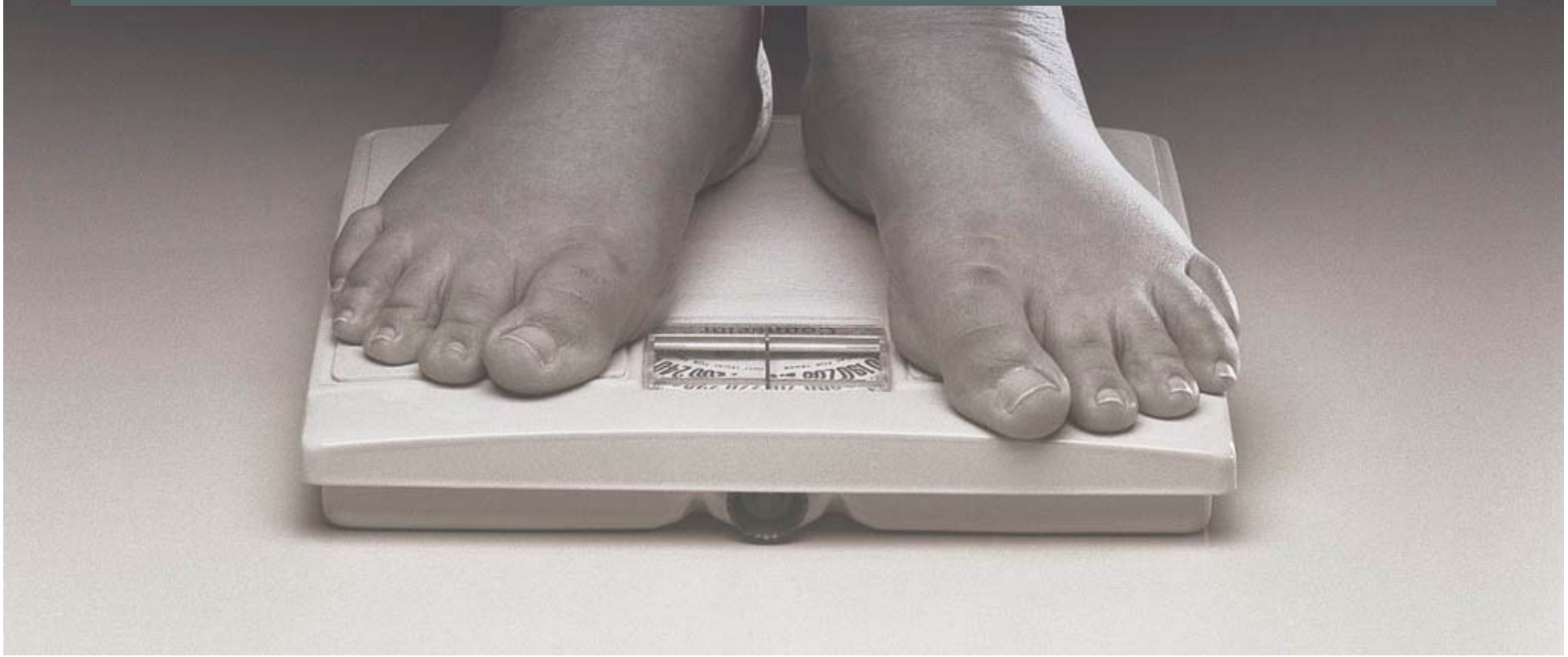
CONCLUSIONI I° studio

L'Obesità è responsabile di un'alterata contrattilità miocardica già in età pediatrica coinvolgendo sia il ventricolo destro che il ventricolo sinistro

L' SR imaging può essere usato per valutare l'influenza dei diversi fattori di rischio cardiovascolare sulla funzione cardiaca nei bambini obesi

STUDIO II

Valutare la funzionalità miocardica in un gruppo di bambini obesi ed individuare quale specifico elemento, nell' ambito del complesso quadro di alterazioni indotte dall'obesità, sia il mediatore delle eventuali alterazioni della performance cardiaca

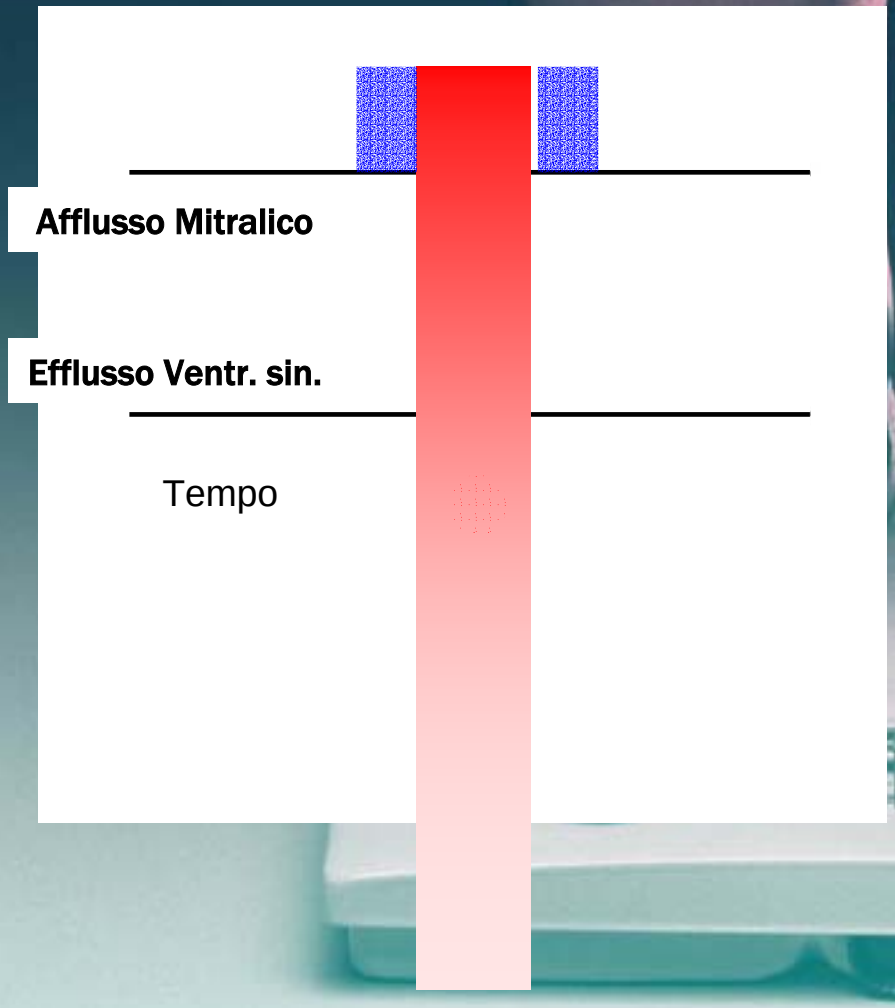


MATERIALI E METODI

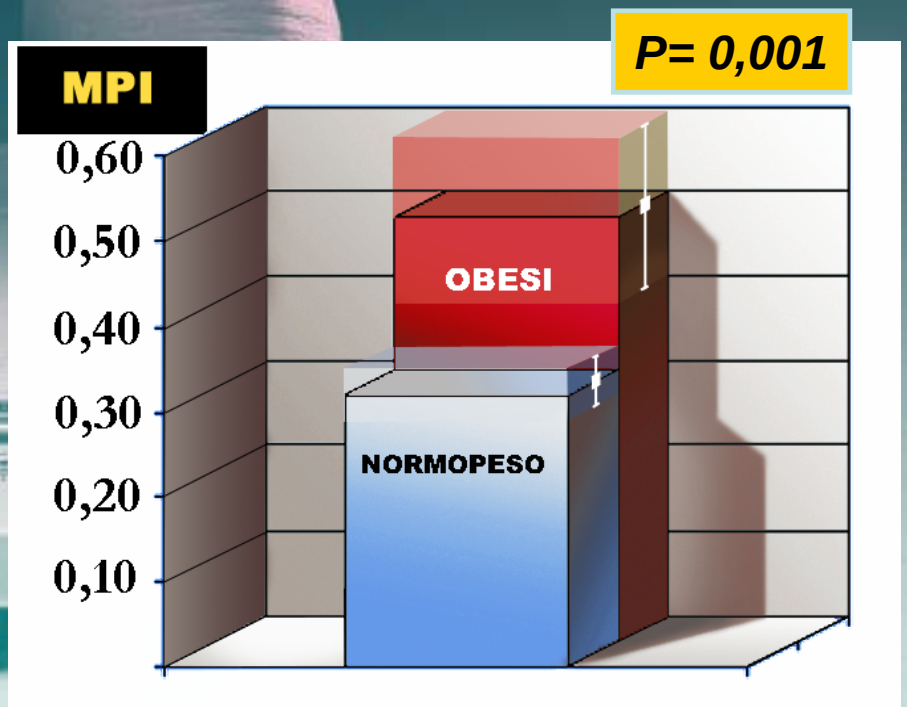
Caratteristiche dei pz. arruolati

° NUMERO	65
° ETA'	11.7± 3,3
° M	31
° F	34
° dsBMI	5,0 ± 2
° ETA' INSORGENZA OBESITA'	4,3± 2,7
° PAS 24h	119 ± 15
° PAD 24h	64± 8

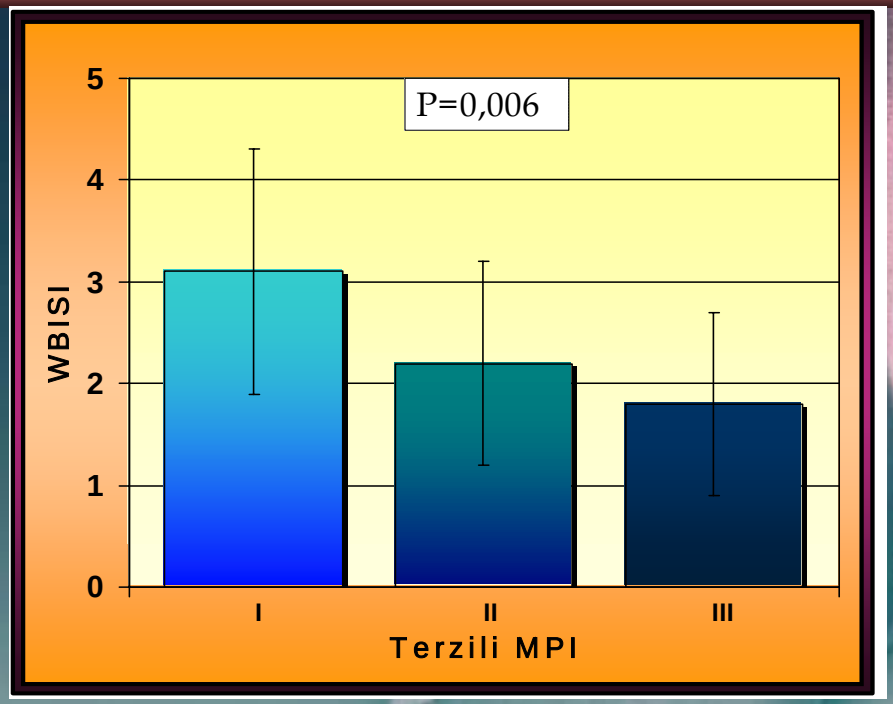
IL MYOCARDIAL PERFORMANCE INDEX (MPI)



$$MPI = \frac{A - ET}{ET}$$



MPI e…



PA 24h

$$\text{BMI} = \frac{\textbf{Peso}\ (\text{kg})}{\textbf{Altezza}^2\ (\text{m}^2)}$$

$$\text{WBISI} = \frac{10.000}{\sqrt{(\textit{fasting glucose} \times \textit{fasting insulin}) \times (\textit{mean glucose} \times \textit{mean insulin})}}$$

IPOTESI PATOGENETICA

Insulinoresistenza e obesità

↑FFA

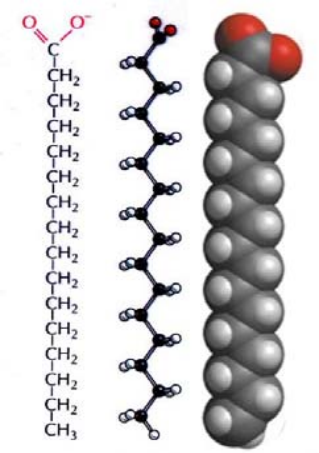
O_2

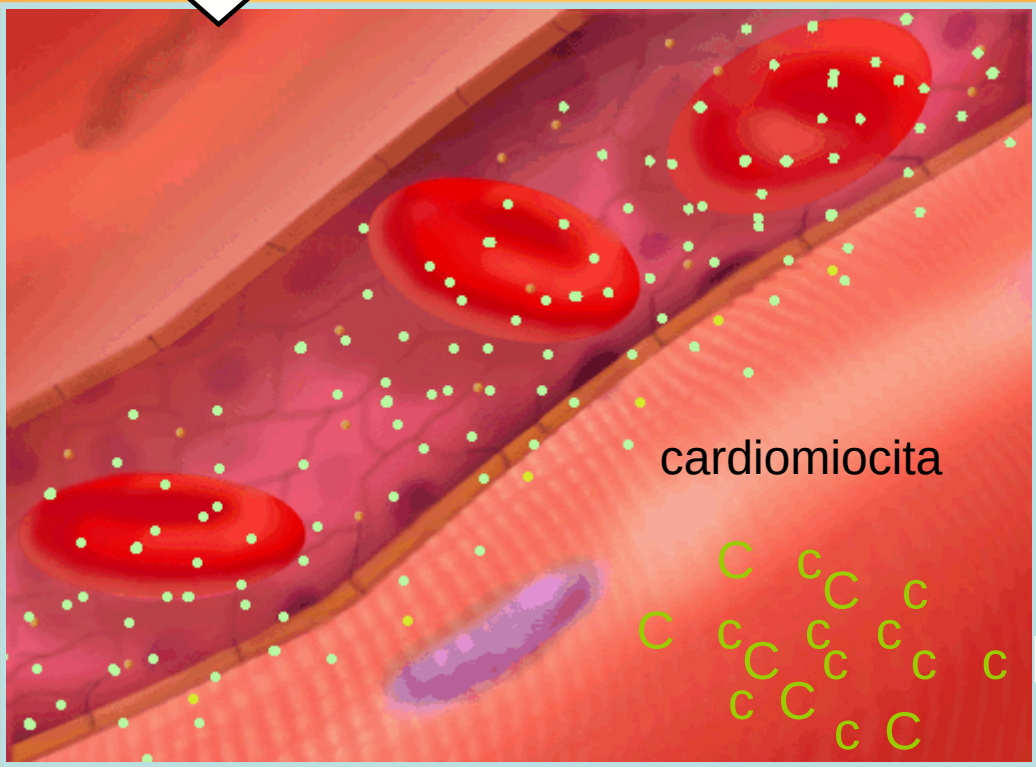
ATP

A parità di O_2: meno Lavoro

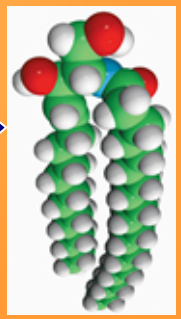
A parità di Lavoro: più ROS

Induzione diretta dell'Apoptosi





Ceramide



CONCLUSIONI

Il presente studio evidenzia una diretta **correlazione tra la riduzione della sensibilità insulinica nei bambini e negli adolescenti obesi**, dimostrata dalla riduzione del WBISI, **e il deterioramento della contrattilità miocardica**, documentata dall'aumento dell'indice di performance miocardica

Essendo sperimentalmente dimostrato che una riduzione del 30% del sovrappeso è sufficiente a normalizzare la sensibilità insulinica in tali soggetti, è evidente come una pur modica perdita di peso vada perentoriamente caldeggiata, ancor più in considerazione dei benefici che il calo ponderale arrecherebbe alla performance cardiaca