




# LE IPERCOLESTEROLEMIE

**EMANUELE MIRAGLIA DEL GIUDICE**

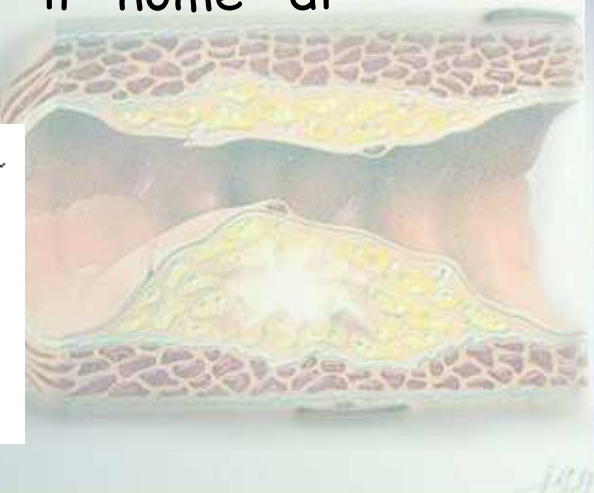
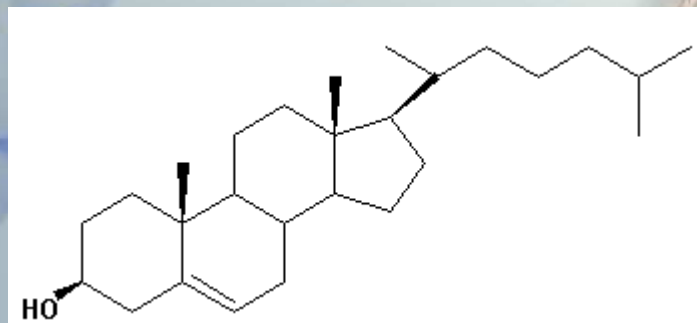
**DIPARTIMENTO DELLA DONNA, DEL BAMBINO E DI CHIRURGIA GENERALE E SPECIALISTICA  
SECONDA UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI**





## Colesterolo: definizione

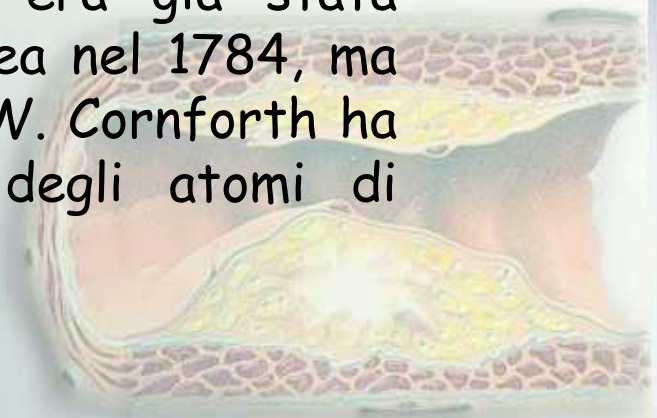
Il colesterolo è uno steroide costituito da quattro anelli di atomi di carbonio e da una coda alifatica. La struttura policiclica di base prende il nome di ciclopentano peridrofenantrene





## Colesterolo: storia

La parola colesterolo proviene dal greco *chole* (bile) e *stereos* (solido), ma è stato utilizzato per la prima volta nel 1894. La sua presenza era già stata riscontrata nei calcoli della cistifellea nel 1784, ma solo nel 1974 il premio Nobel John W. Cornforth ha precisato l'orientamento spaziale degli atomi di idrogeno sulla molecola





## Colesterolo: funzioni (i)

Il colesterolo è indispensabile per la vita animale. L'uomo produce per biosintesi autonoma la maggior parte del colesterolo necessario, negli adulti tra 1 e 2 grammi al giorno. Solo una piccola parte (in media tra 0,1 e 0,3, fino ad un massimo di 0,5 grammi) viene assunta con l'alimentazione: la maggior parte del metabolismo del colesterolo avviene nel fegato





## Colesterolo: funzioni (ii)

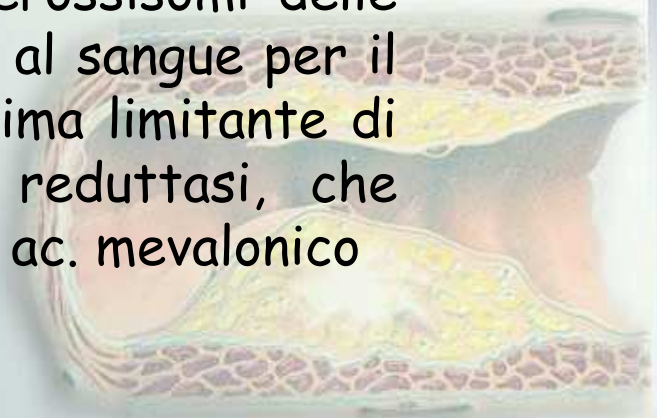
- ✓ il colesterolo si inserisce fra i due strati di fosfolipidi delle membrane cellulari, aumentando la stabilità meccanica e la flessibilità delle cellule
- ✓ è la sostanza base per la sintesi degli ormoni steroidei (aldosterone, cortisolo, vit. D ecc.)
- ✓ è un costituente fondamentale dei liquidi biliari
- ✓ è essenziale per lo sviluppo embrionale



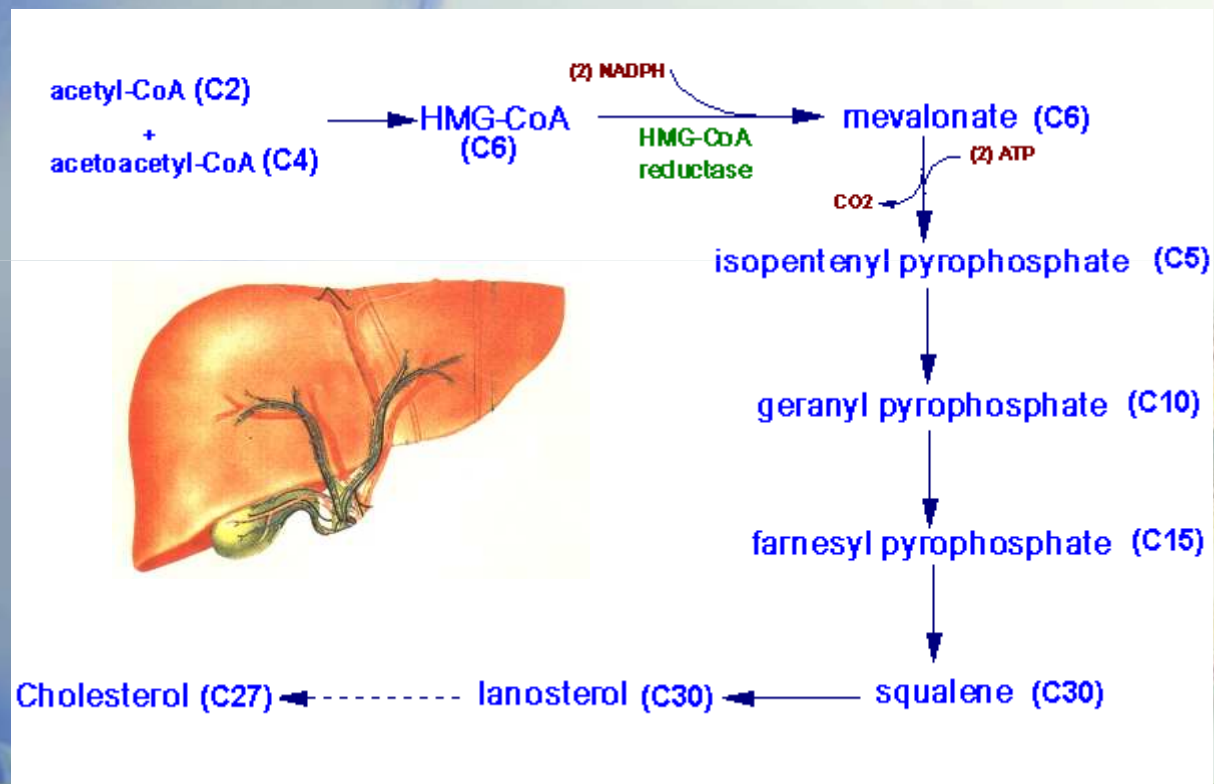


## Colesterolo: biosintesi (i)

Tutte le cellule dell'organismo umano sono capaci di sintetizzare colesterolo dall'acetilcoenzimaA, ma la maggior parte viene prodotto nei perossisomi delle cellule epatiche che lo trasferiscono al sangue per il trasporto in tutto l'organismo. L'enzima limitante di tutto il processo è l' HMG-CoA reduttasi, che converte l'idrossimetilglutaril-CoA in ac. mevalonico



## Colesterolo: biosintesi (ii)





## Colesterolo: trasporto (i)

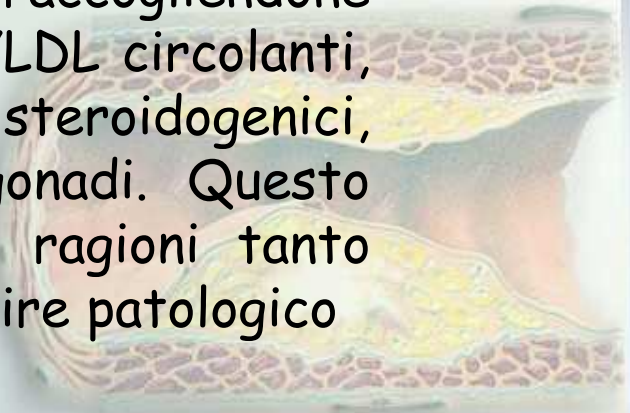
Il colesterolo viene assemblato a livello epatico in complessi aggregati di trasporto, le lipoproteine. Dalle VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*), attraverso diversi processi di idrolisi che avvengono nel microcircolo periferico ed a seguito di un ulteriore rimaneggiamento epatico, si generano le LDL (*Low Density Lipoprotein*), le principali responsabili della cessione di colesterolo ai tessuti





## Colesterolo: trasporto (ii)

Le HDL (High Density Lipoprotein), anch'esse prodotte dagli epatociti, sono invece alla base del trasporto inverso del colesterolo, raccogliendone l'eccesso dai tessuti, e dalle stesse VLDL circolanti, per condurlo al fegato ed ai tessuti steroidogenici, come le ghiandole surrenali e le gonadi. Questo complesso sistema omeostatico, per ragioni tanto genetiche quanto ambientali, può divenire patologico



# *Colesterolo* *"buono" e "cattivo"*



## Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study

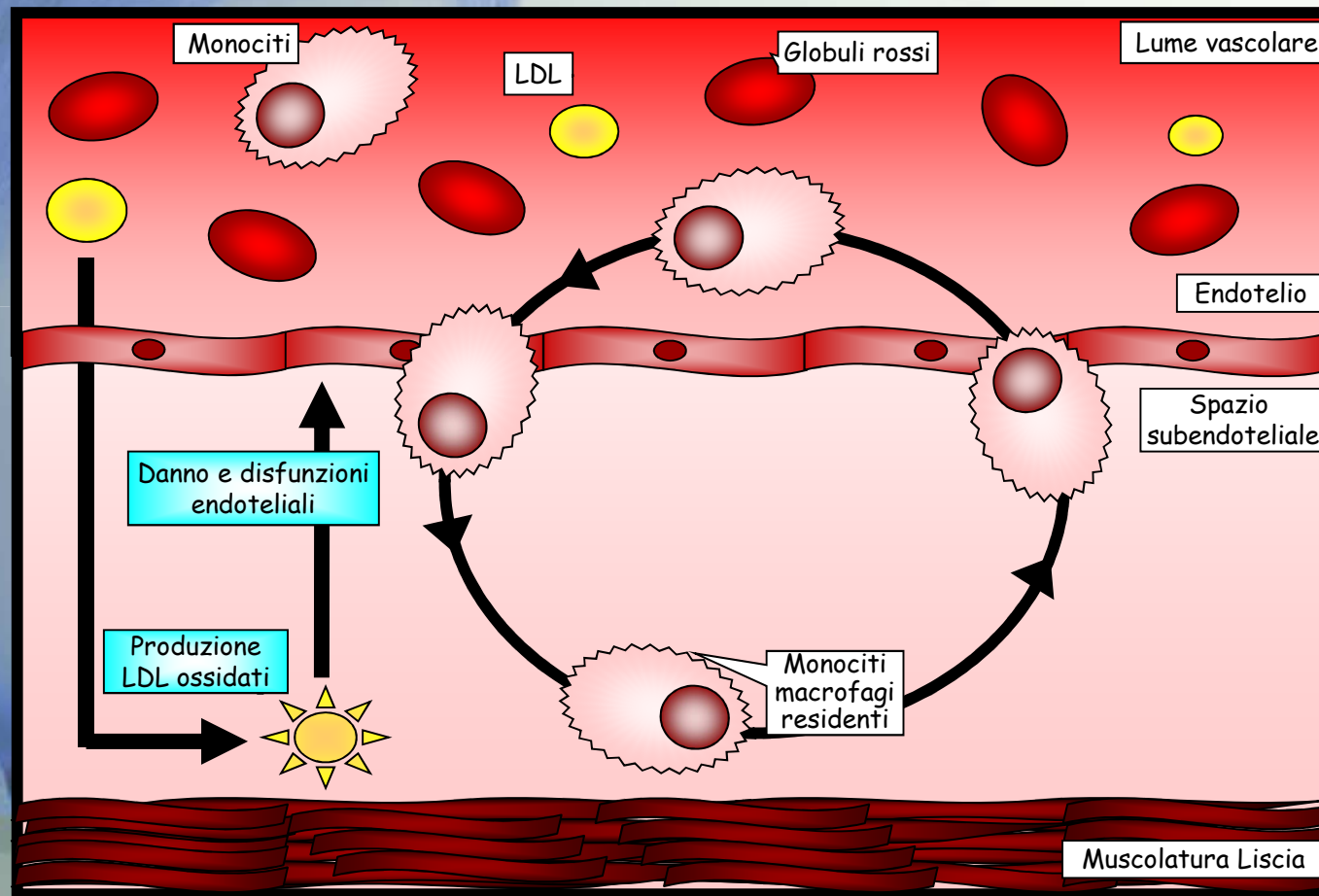
www.thelancet.com Published online May 17, 2012

	Odds ratio (95% CI) per SD increase in plasma lipid based on observational epidemiology*	Odds ratio (95% CI) per SD increase in plasma lipid conferred by genetic score†
LDL cholesterol	1.54 (1.45–1.63)	2.13 (1.69–2.69), $p=2\times 10^{-10}$
HDL cholesterol	0.62 (0.58–0.66)	0.93 (0.68–1.26), $p=0.63$

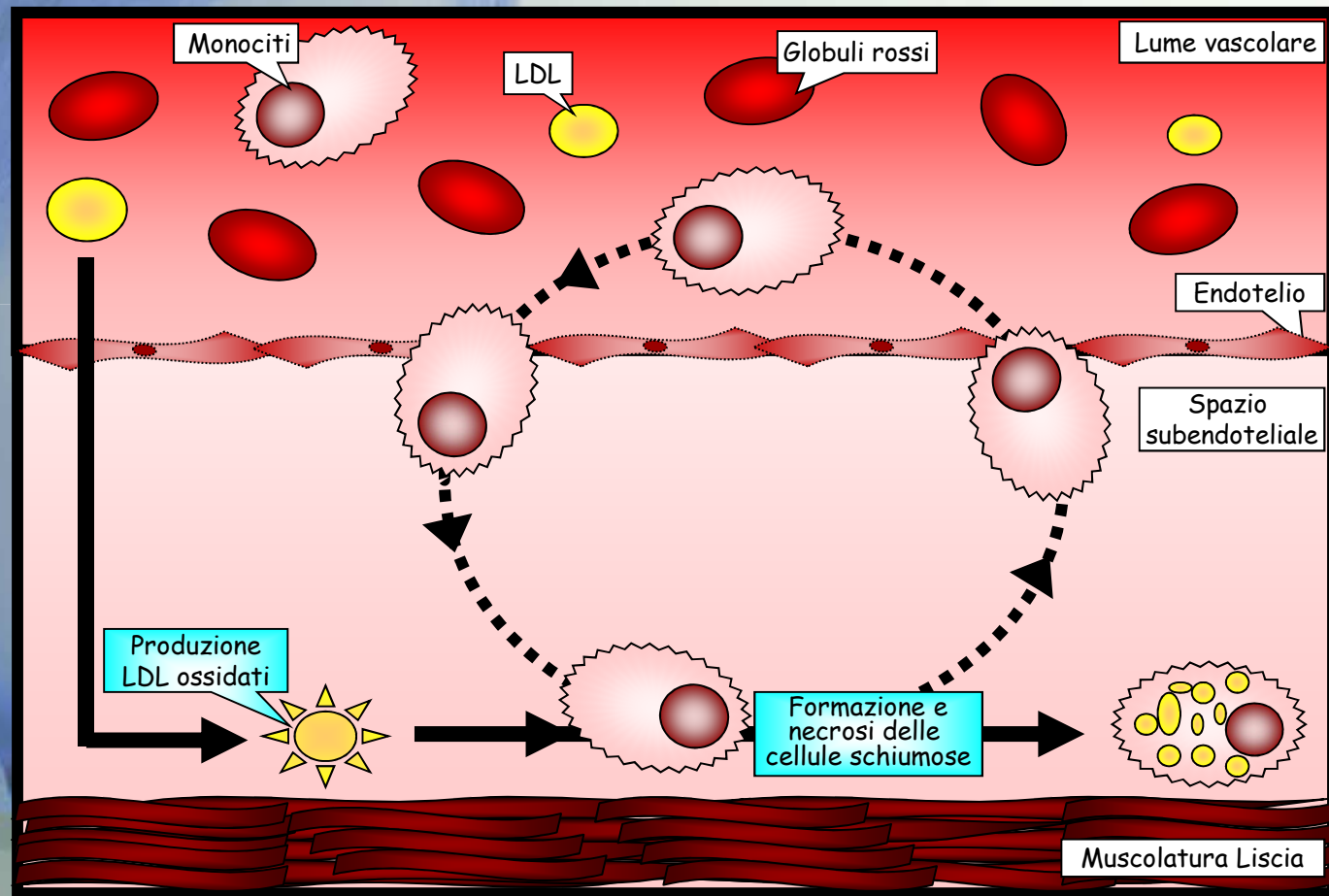
# Colesterolo e danno vascolare

Le LDL ricche di colesterolo e sottoposte a processi ossidativi, penetrano nell'endotelio vascolare, dando origine ad una serie di eventi che, attraverso il progressivo reclutamento cellulare e l'attivazione di fenomeni infiammatori e produttivi, conducono allo sconvolgimento irreversibile delle strutture vascolari con la formazione delle "placche" e con l'esposizione alle possibili complicanze

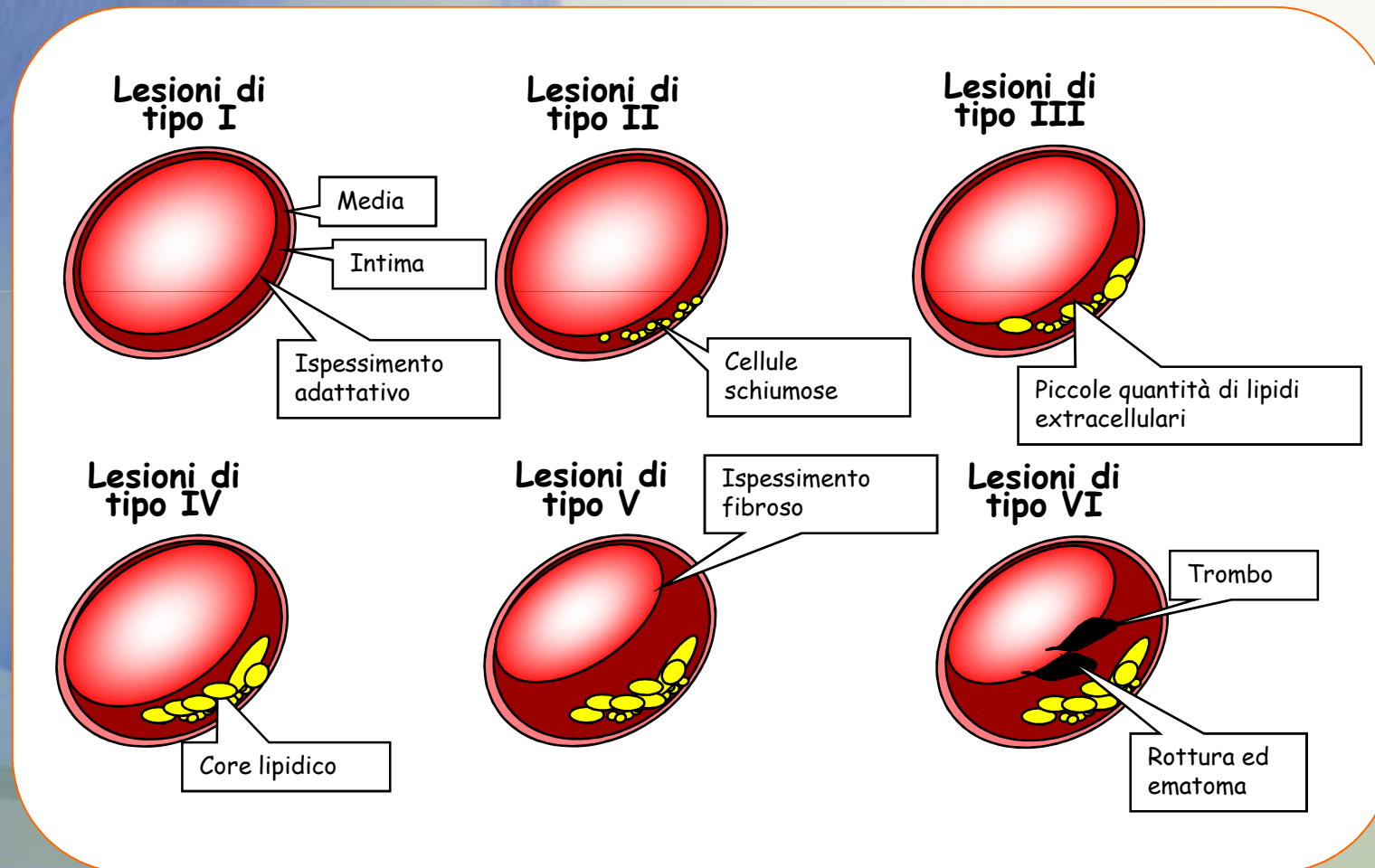
# La patogenesi del danno



# La patogenesi del danno

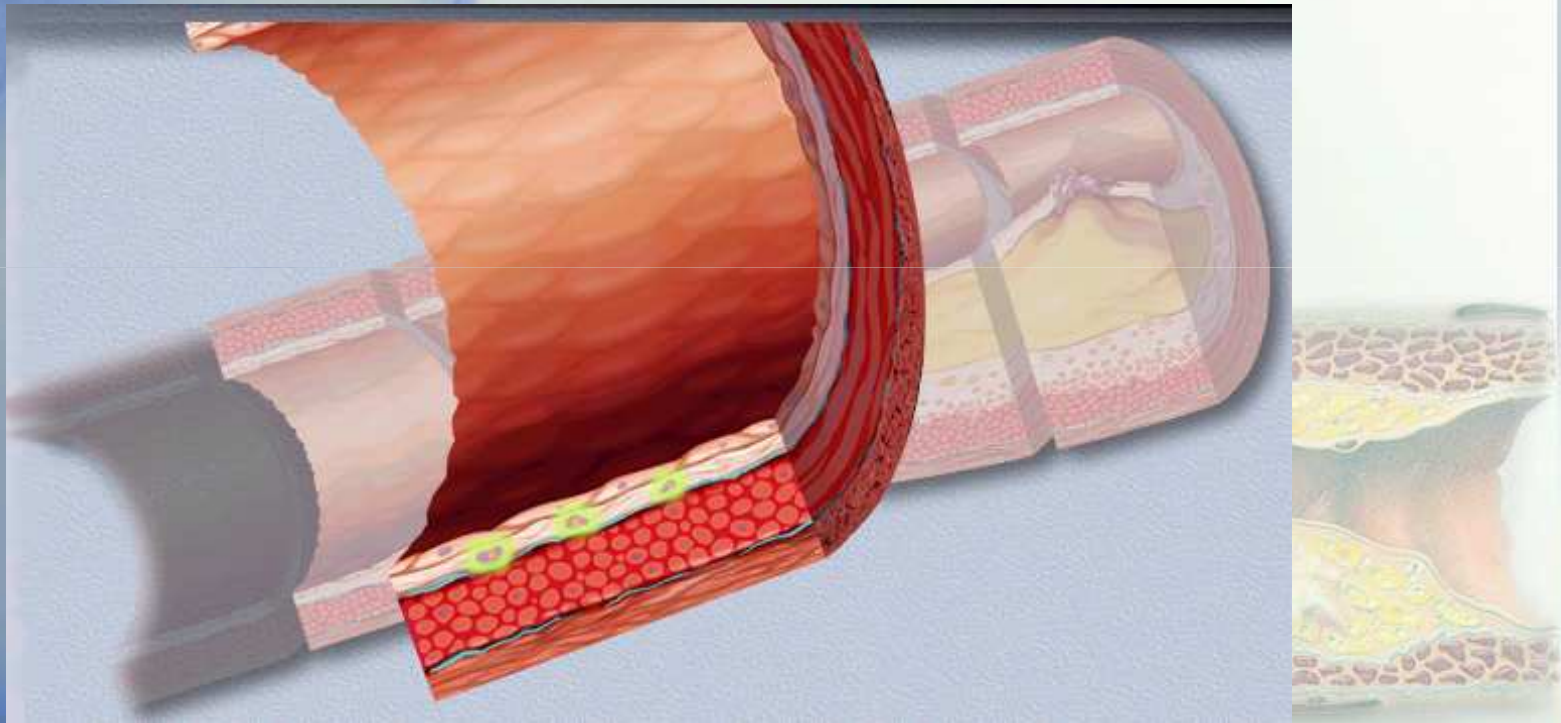


# La progressione delle lesioni



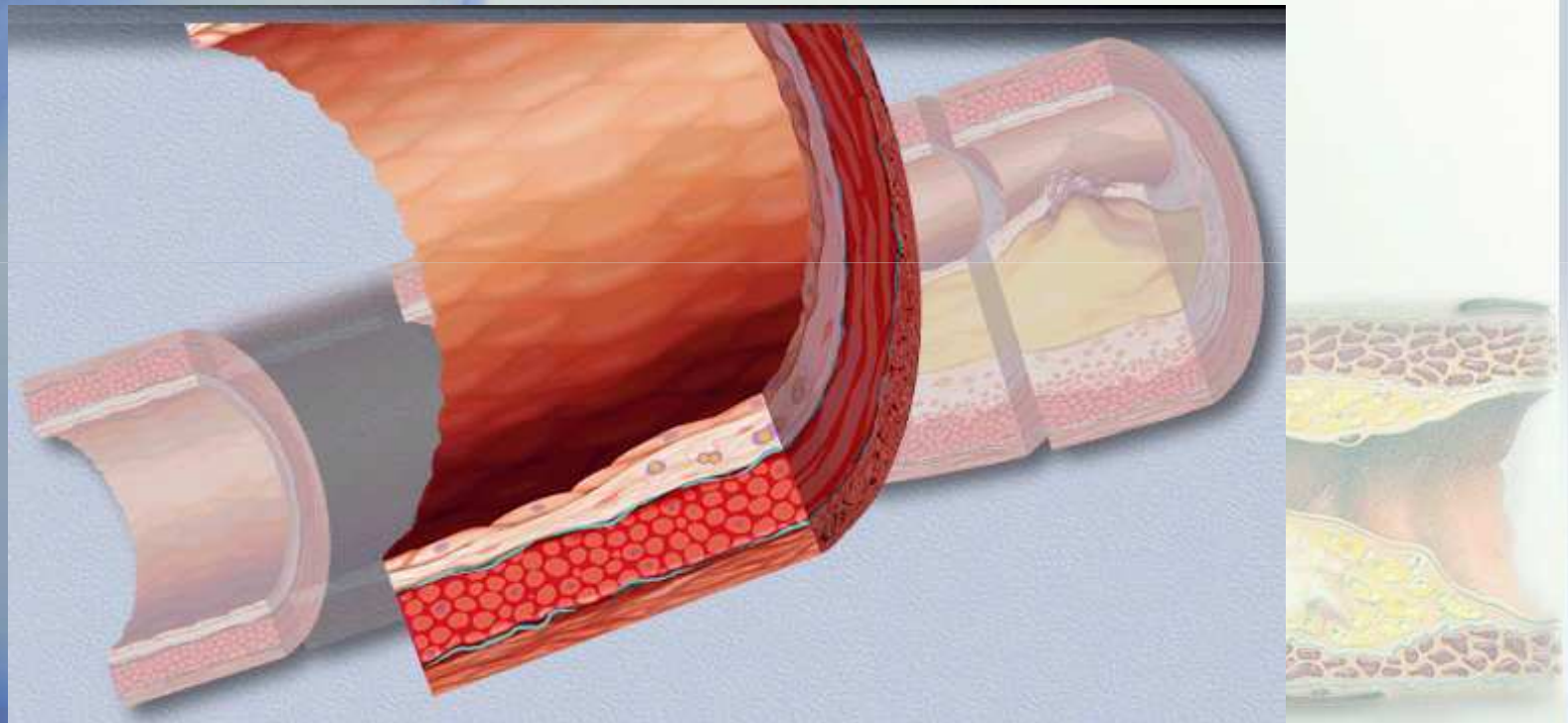
# La progressione delle lesioni

Penetrazione delle LDL ossidate attraverso l'endotelio



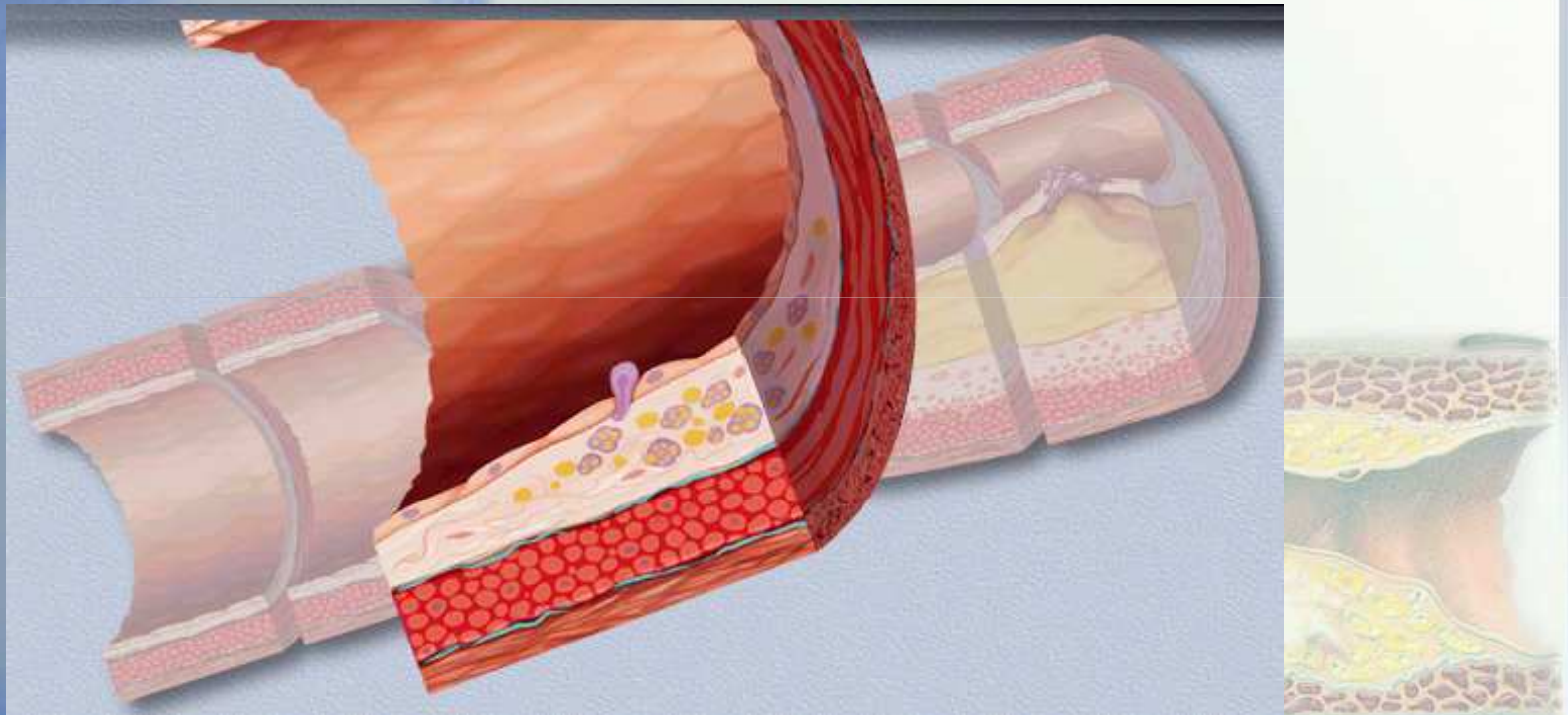
# La progressione delle lesioni

Reazione di tipo infiammatorio dell'endotelio



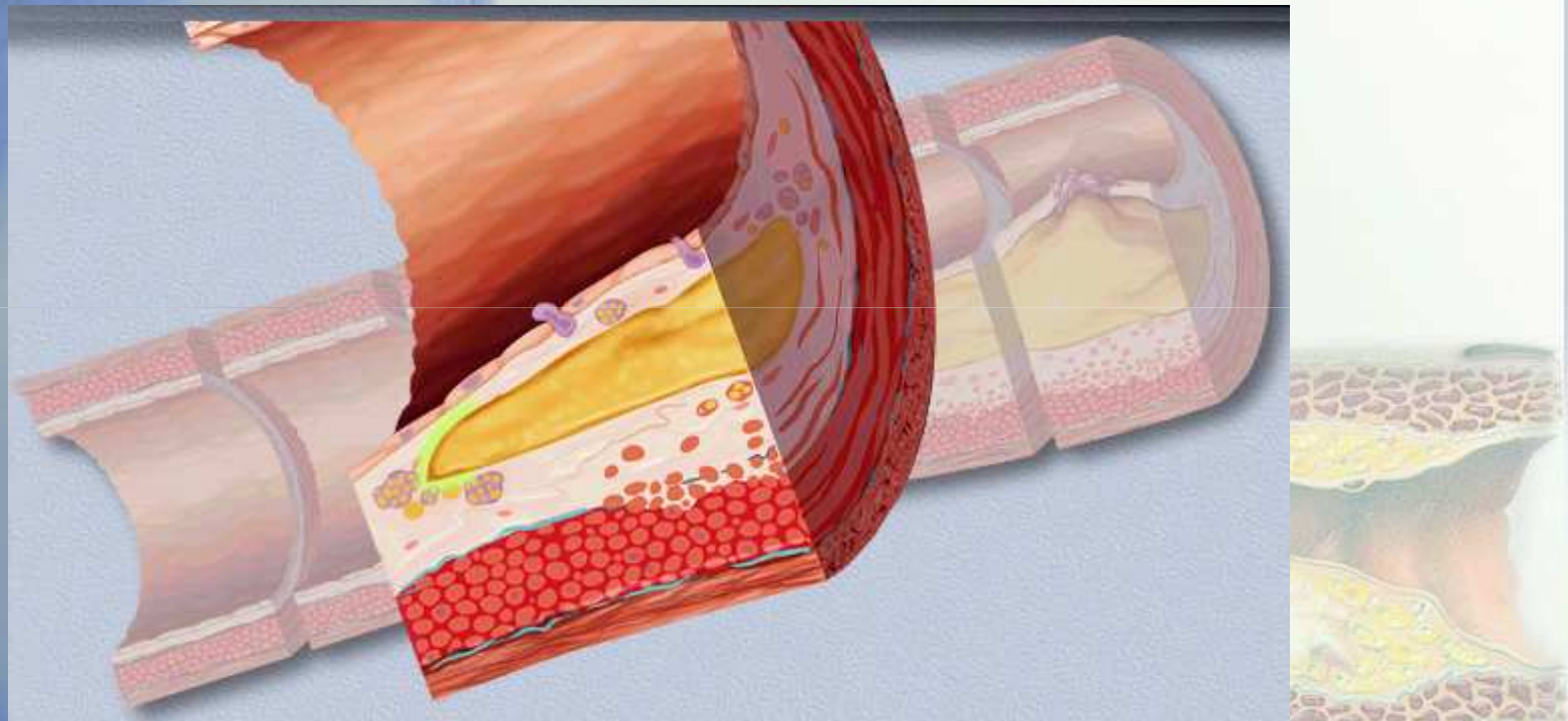
# La progressione delle lesioni

Formazione della stria lipidica e migrazione delle cellule muscolari lisce



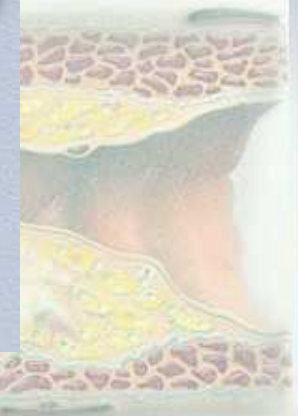
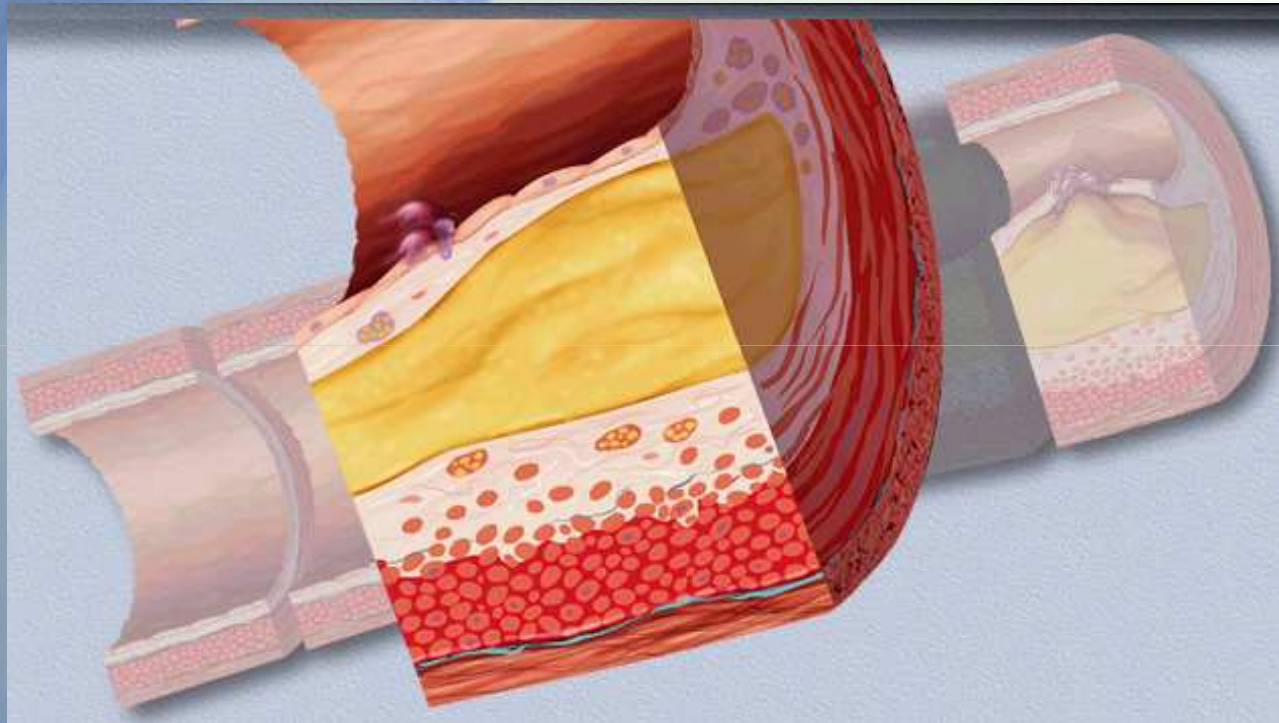
# La progressione delle lesioni

Attivazione dei monociti-macrofagi (cellule schiumose)



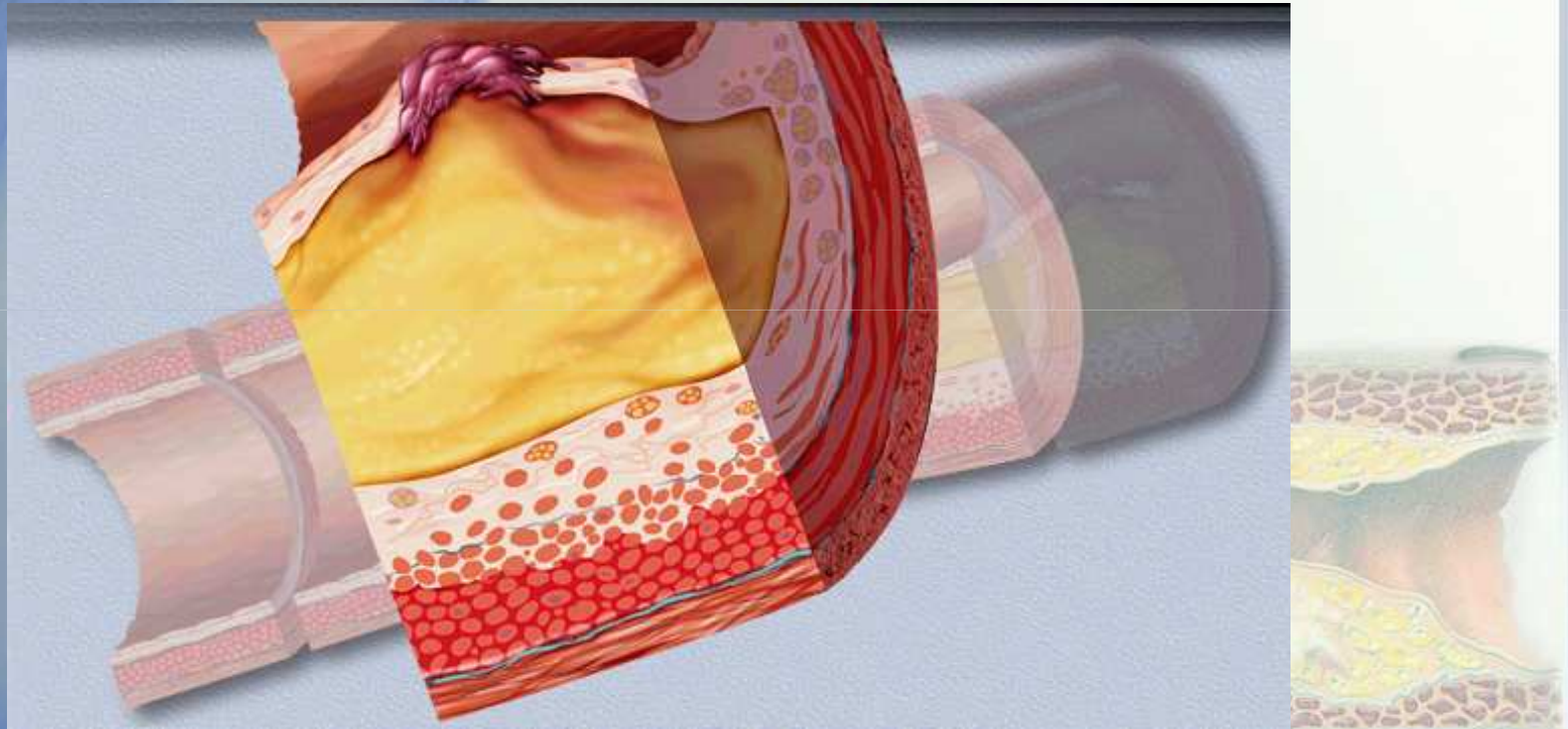
# La progressione delle lesioni

Ulteriore migrazione di cellule muscolari, aumento del collagene (fibroateroma)



# La progressione delle lesioni

Aggregazione ed adesione piastrinica (stenosi, ischemia, trombo-embolia)



# IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE

**Le cause:** L'IF è dovuta ad alterazioni di un gene che contiene le informazioni per fabbricare una proteina nota con il nome di recettore dell'LDL. A causa dell'alterazione genetica, il recettore è prodotto in quantità insufficiente oppure è del tutto assente. Il deficit del recettore fa sì che le LDL si accumulino nel sangue. Anche mutazioni di ApoB, PCSK9 e ARH sono state recentemente descritte

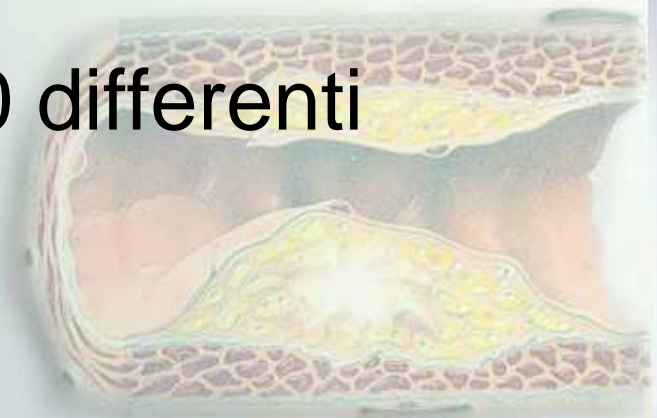
# CODOMINANZA

- Gli eterozigoti presentano ipercolesterolemia ma gli omozigoti hanno una forma più severa di ipercolesterolemia
- Un allele mutato comporta la produzione di un numero di recettori pari alla metà di quello normale
- Due alleli mutanti determinano una netta riduzione o assenza di recettori per le LDL



# IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE

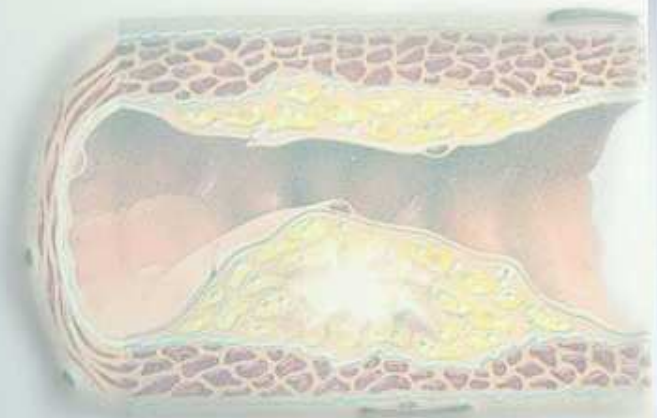
- Mutazione del recettore per le LDL
- Forma omozigote
- Forma eterozigote (1:500)
- Sono state descritte più di 150 differenti mutazioni del recettore LDL



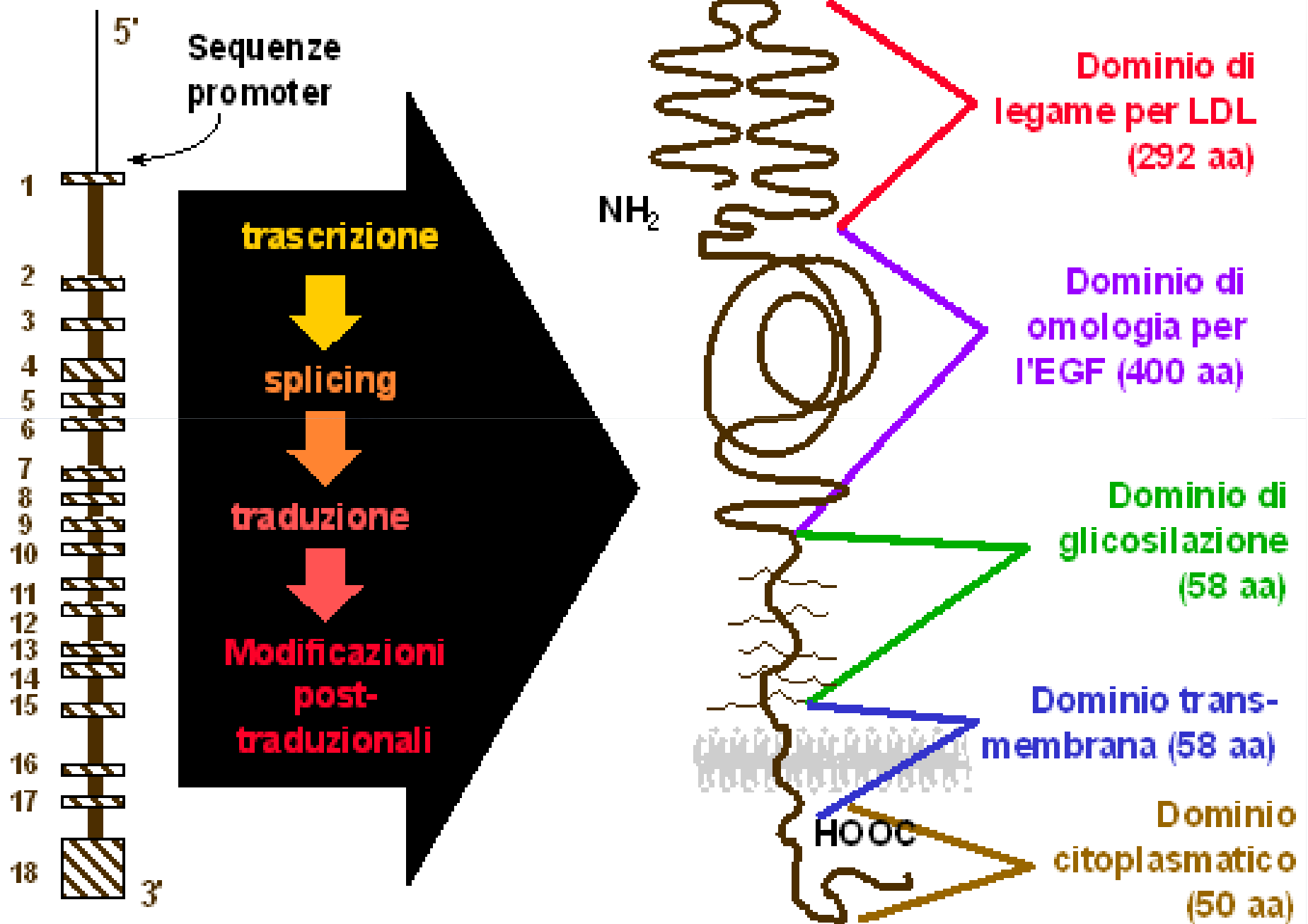
# GENETICA

Difetto trasmesso con carattere autosomico codominante

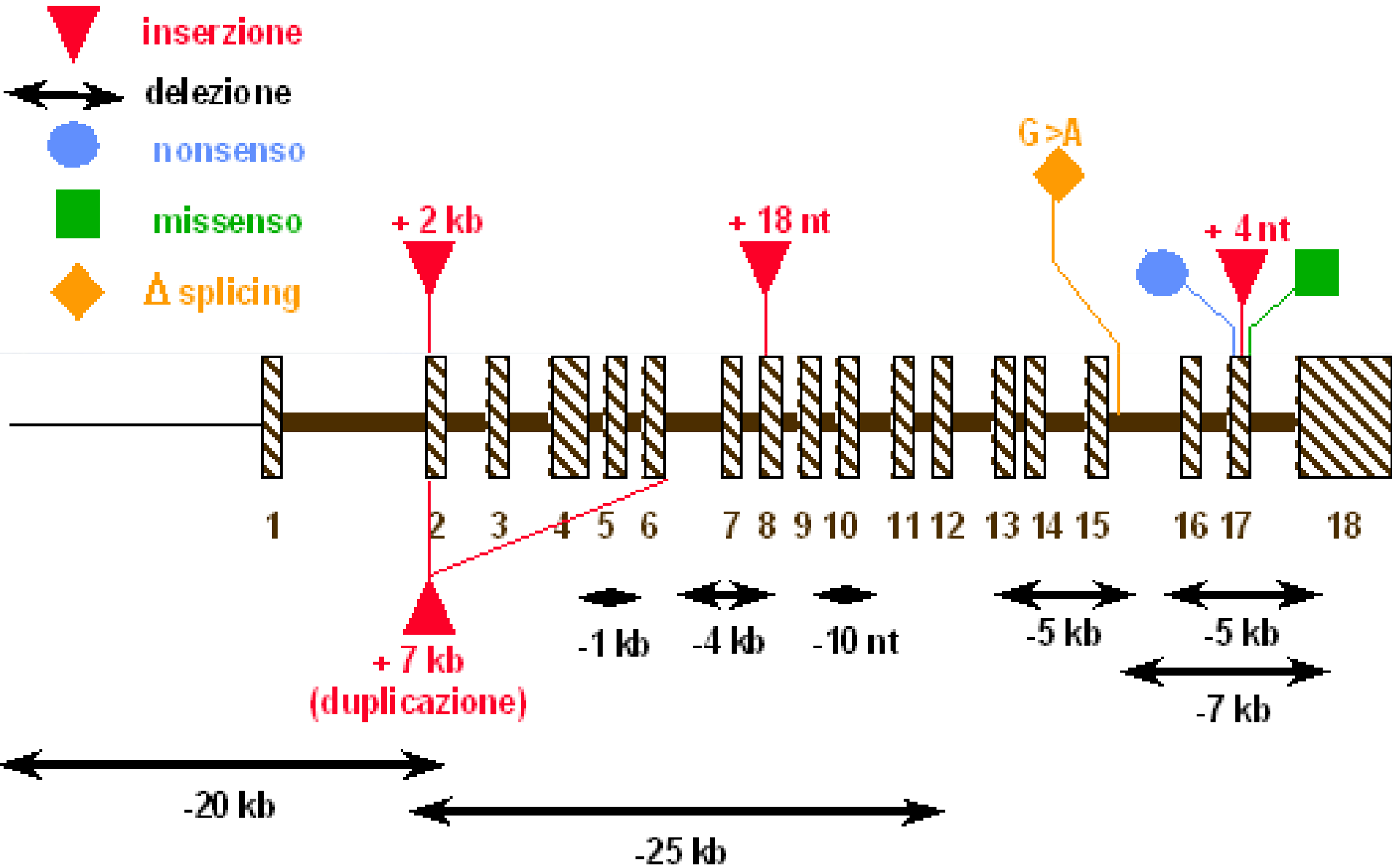
- Difetti di trasporto
- Mutazioni non sense
- Difetti di legame
- Difetti di internalizzazione
- Difetti di riciclaggio



# IL GENE PER IL R-LDL E LA SUA STRUTTURA PROTEICA



# IL GENE PER IL RECETTORE DELLE LDL E LE MUTAZIONI CHE DETERMINANO LA FH



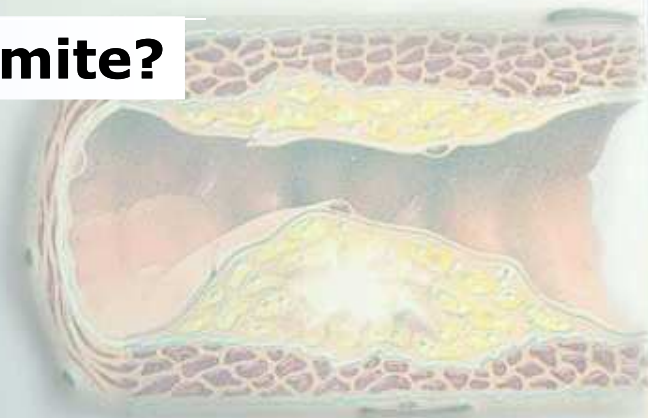
# *Novità in Nutrizione:* **L'IPERCOLESTEROLEMIA**



**A chi effettuare il dosaggio del Colesterolo?**

**Quali sono i livelli considerati limite?**

**Che terapia praticare?**



# A chi effettuare il dosaggio del Colesterolo



## Linee guida NCEP 2004 e SINP

**Bambini e adolescenti con almeno un genitore o un nonno con accidente cardiovascolare (CVD) prima dei 55 anni di vita**

**Bambini e adolescenti con almeno un genitore che abbia valori di Colesterolo Totale  $> 240$  mg/dl o valori di HDL  $< 35$  mg/dl**

**In caso di anamnesi dubbia o scarsa, bambini e adolescenti che presentino fattori di rischio aggiuntivi quali:**

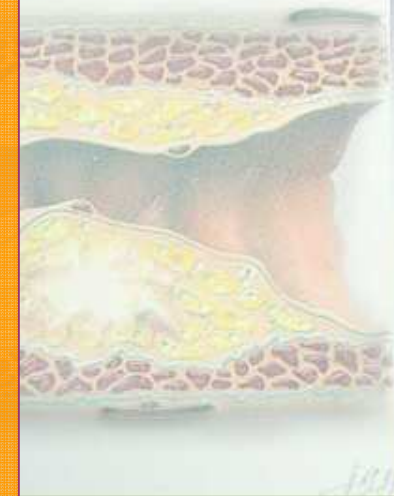
- **Ipertensione Arteriosa**
- **Obesità (BMI  $> 95^{\circ}$  percentile)**

**“Overweight in children and adolescents:  
pathophysiology, consequences, prevention and treatment”**  
*American Heart Association Guidelines*

**Daniels et al. *Circulation* 2005**

**Valutazione medica del bambino e dell'adolescente sovrappeso:  
BMI > 85° Percentile**

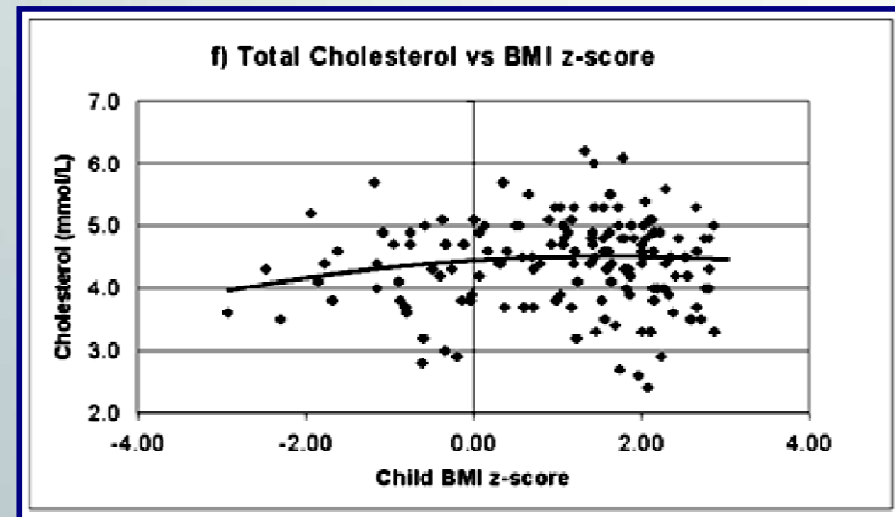
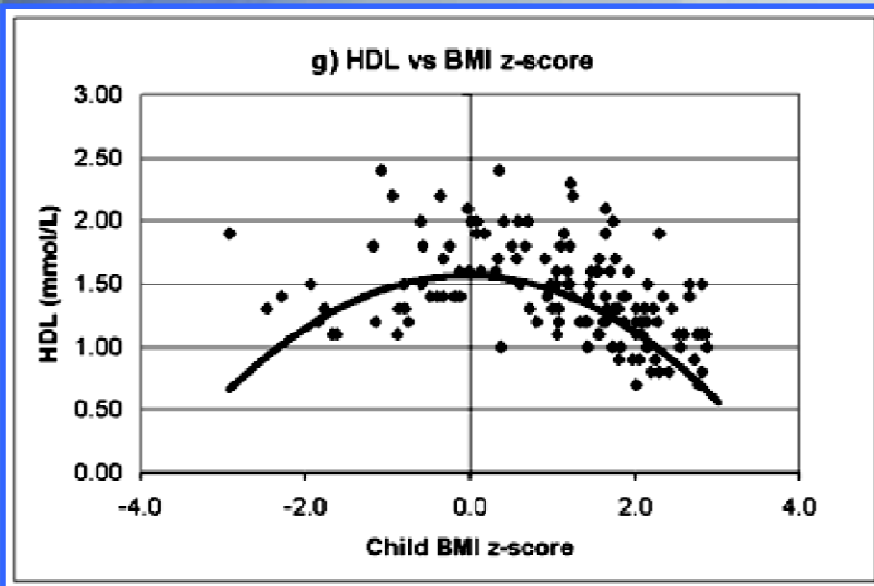
- **Valutazione della crescita:** un normale accrescimento rende meno probabile cause di obesità genetiche o metaboliche
- **Storia di disturbi del sonno** (russamento, respiro irregolare, sonnolenza diurna)
- **Storia d'irregolarità mestruali, acne e irsutismo** nelle adolescenti (sindrome dell'ovaio policistico)
- **Misurazione della pressione arteriosa** (con bracciale di adeguate dimensioni)
- **Rilevazione di problematiche ortopediche**
- **Profilo lipidico**
- **Glicemia**
- **Enzimi Epatici**



“Increasing BMI Z-score is continuously associated with complication of overweight in children, even in the healthy weight range”

Bell et al.

*Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006



## Facendo i conti col Colesterolo...

### **DUE FORMULE CHE POSSONO ESSERE UTILI**

Per convertire i valori di **Colesterolo Totale, LDL e HDL**  
da **millimoli/litro** a **mg/dl**  
moltiplicare il valore espresso in millimoli/litro per 38.67

$$\text{Chol in mg/dl} = \text{Chol in millimoli/litro} \times 38,67$$

Per ottenere i valori di **Colesterolo LDL** partendo da  
**Colesterolo Totale, Colesterolo HDL e Trigliceridi**  
utilizzare la formula di Friedewald:

$$\text{Chol LDL} = \text{Chol Tot} - \text{Chol HDL} - \frac{(\text{Trigliceridi})}{5}$$

# Quali sono i Livelli considerati Limite



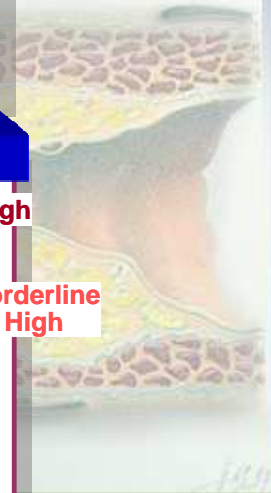
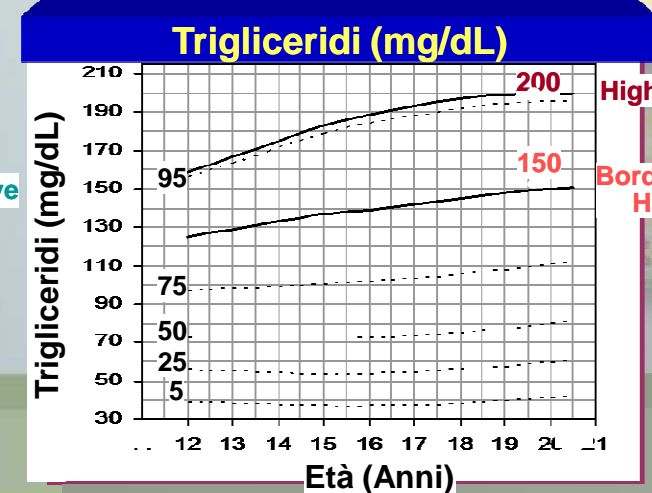
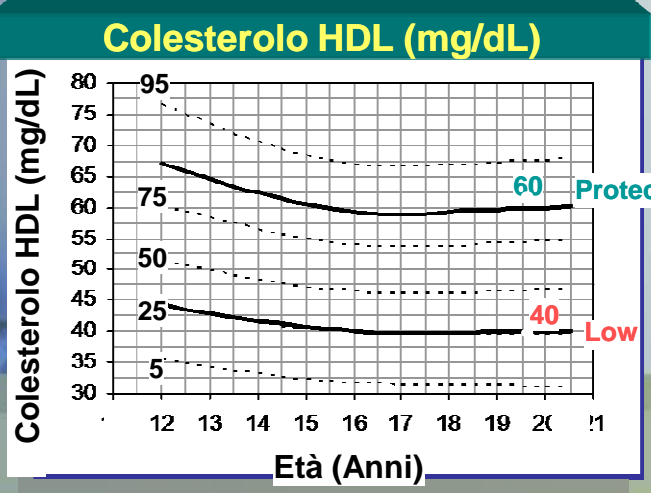
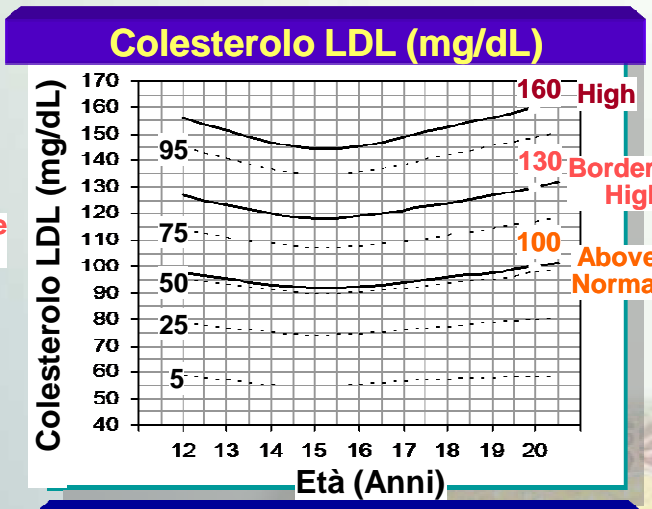
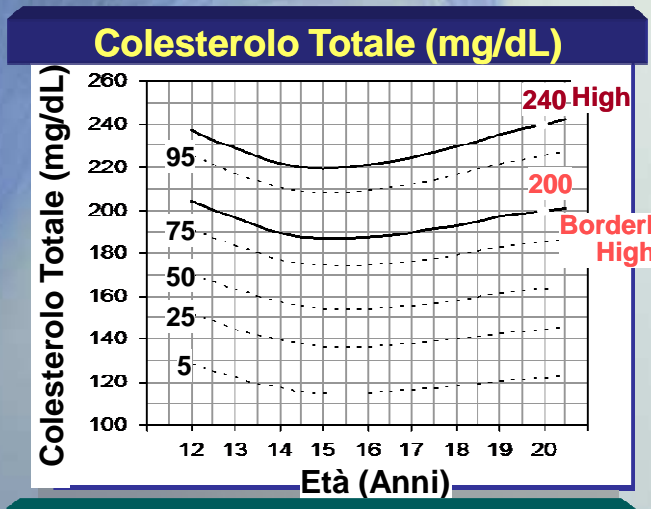
## Linee guida NCEP e SINP

**Classificazione dei livelli di Colesterolo Totale, LDL, HDL e Trigliceridi in bambini e adolescenti dai 2 ai 19 anni di vita:**

	<b>NORMAL</b>	<b>BORDERLINE-HIGH</b>	<b>HIGH</b>
<b>Colesterolo Totale, mg/dL</b>	<b>&lt; 180</b>	<b>180-199</b>	<b>≥ 200</b>
<b>Colesterolo LDL, mg/dL</b>	<b>&lt; 110</b>	<b>110-129</b>	<b>≥ 130</b>
<b>Colesterolo HDL, mg/dL</b>	<b>&gt; 60</b>	<b>60-35 (borderline low)</b>	<b>≤ 35 (low)</b>
<b>Trigliceridi, mg/dL</b>			
<b>Trigliceridi (2-9 years)</b>	<b>&lt; 75</b>	<b>75-99</b>	<b>≥ 100</b>
<b>Trigliceridi (10-19 years)</b>	<b>&lt; 90</b>	<b>90-129</b>	<b>≥ 130</b>

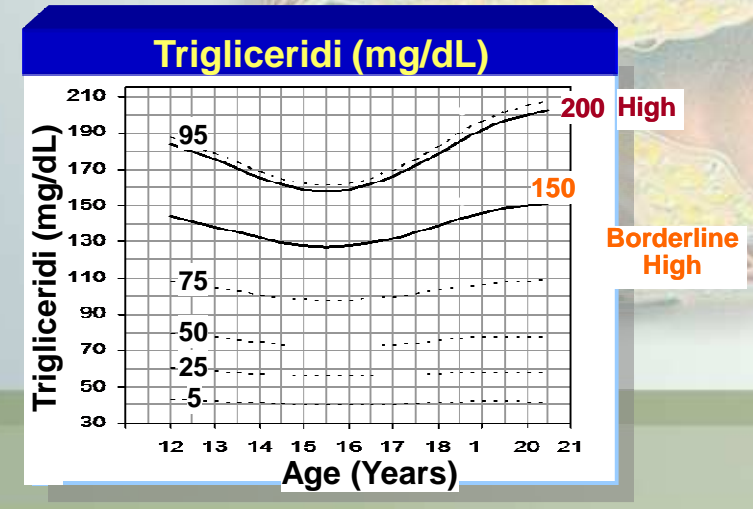
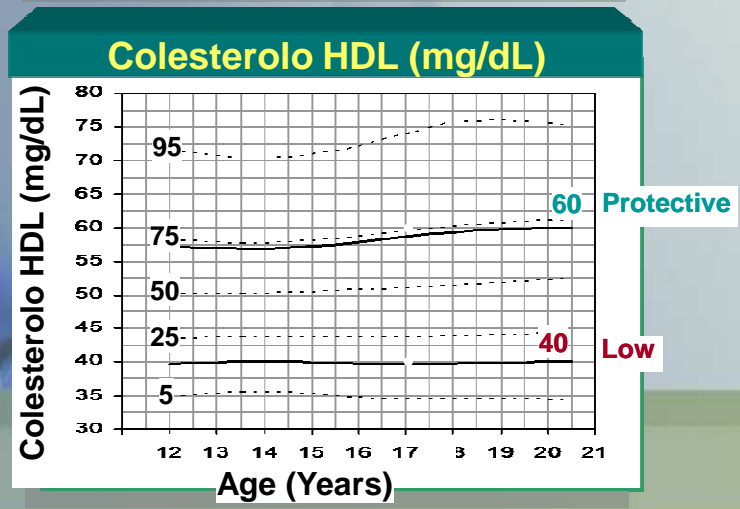
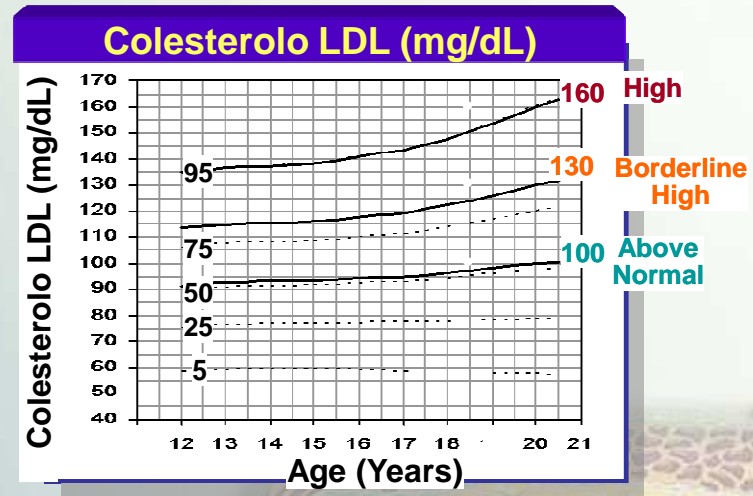
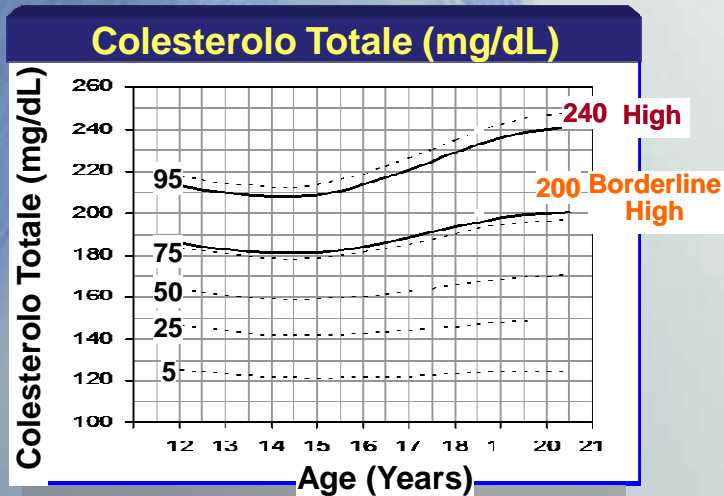
# "Distribution of lipoproteins by age and gender in adolescents"

Joliffe et al. *Circulation* 2006



# "Distribution of lipoproteins by age and gender in adolescents"

Joliffe et al. *Circulation* 2006



## "Distribution of lipoproteins by age and gender in adolescents"

Joliffe et al. *Circulation* 2006

Valori limite (mg/dl) per l'età di Colesterolo Totale, LDL, HDL e Trigliceridi e corrispondenti percentili per i maschi:

Età *	COLESTEROLO TOT		COLESTEROLO LDL			COLESTEROLO HDL		TRIGLICERIDI	
	Borderline-high (86 <sup>th</sup> %ile)	High (97 <sup>th</sup> %ile)	Above normal (54 <sup>th</sup> %ile)	Borderline-high (86 <sup>th</sup> %ile)	High (98 <sup>th</sup> %ile)	Low (26 <sup>th</sup> %ile)	Protective (13 <sup>th</sup> %ile)	Borderline-high (89 <sup>th</sup> %ile)	High (95 <sup>th</sup> %ile)
12	200.3	233.2	96.7	125.3	153.9	43.7	65.7	127.4	162.8
13	193.0	225.4	94.4	121.8	149.3	42.5	63.4	131.0	170.8
14	187.9	220.4	92.4	119.1	145.4	41.4	61.5	134.5	178.8
15	187.2	220.4	92.0	118.3	144.6	40.2	59.9	138.1	185.9
16	188.7	223.1	93,2	120,3	147,3	39,8	59,2	140,7	191,2
17	191.4	227.4	95.1	123.0	151.2	39.8	59.2	143.4	194.7
18	195.3	232.8	97.1	125.7	154.7	39.8	59.6	146.0	198.2
19	198.8	238.2	99.0	128.4	158.2	40.0	59.9	148.7	200.0
20.0	200.0	240.0	100.0	130.0	160.0	40.0	60.0	150.0	200.0

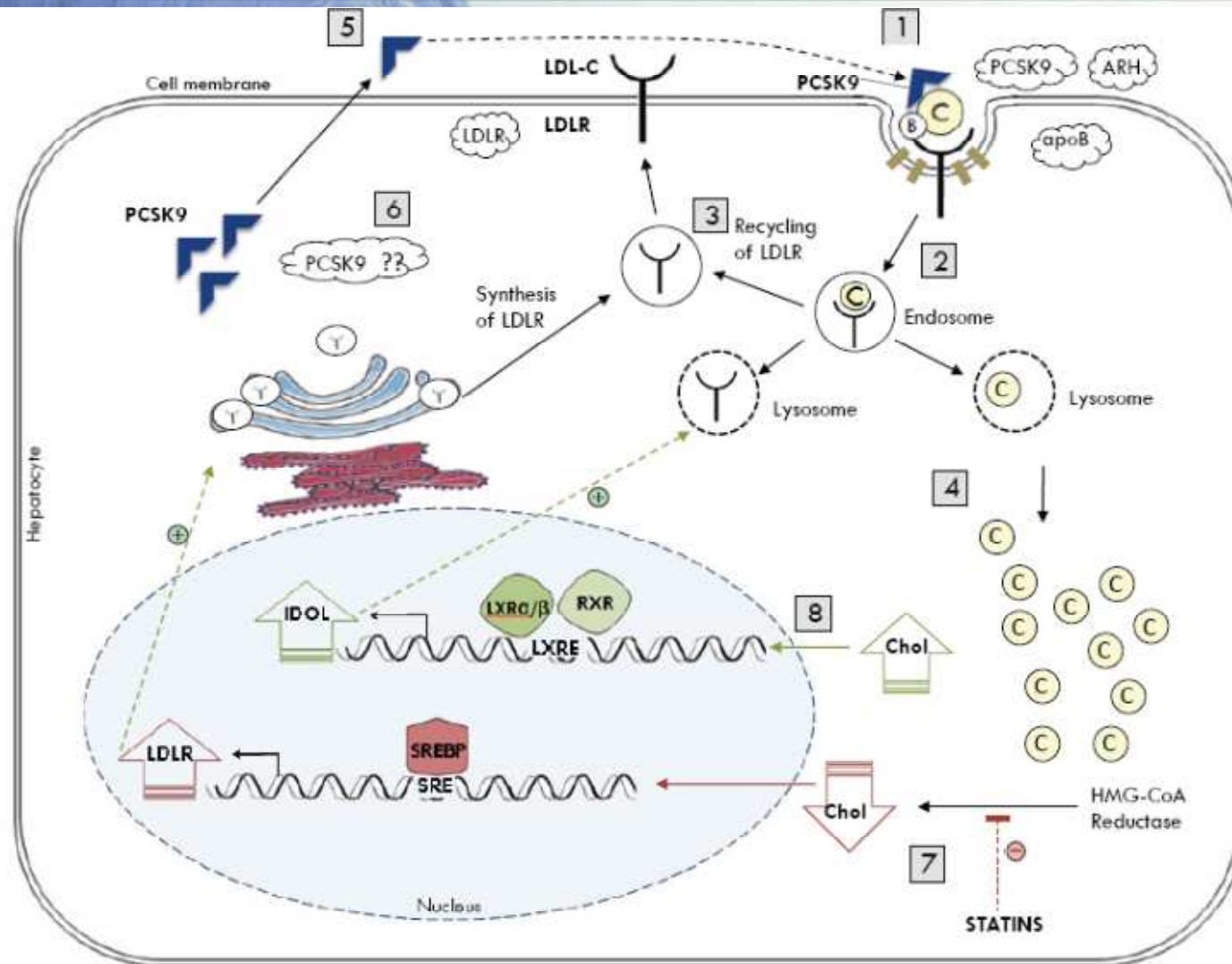
## "Distribution of lipoproteins by age and gender in adolescents"

Joliffe et al. *Circulation* 2006

Valori limite (mg/dl) per l'età di **Coltosterolo Totale**, **LDL**, **HDL** e **Trigliceridi** e corrispondenti percentili per la popolazione femminile:

Età *	COLESTEROLO TOT		COLESTEROLO LDL			COLESTEROLO HDL		TRIGLICERIDI	
	Borderline -high (78 <sup>th</sup> %ile)	High (94 <sup>th</sup> %ile)	Above normal (53 <sup>th</sup> %ile)	Borderline -high (83 <sup>th</sup> %ile)	High (95 <sup>th</sup> %ile)	Low (26 <sup>th</sup> %ile)	Protective (13 <sup>th</sup> %ile)	Borderline -high (89 <sup>th</sup> %ile)	High (95 <sup>th</sup> %ile)
12	184.5	211.5	92.0	114.5	136.1	39.8	57.2	141.6	179.7
13	182.1	209.2	93.2	115.2	137.3	40.2	56.8	135.4	170.8
14	181.0	208.0	93.2	116.0	138.1	40.2	57.2	130.1	161.1
15	182.5	211.1	94.0	117.2	139.6	39.8	57.6	127.4	158.4
16	186.4	217.3	94.7	118.7	142.3	39.8	58.4	129.2	162.0
17	191.0	225.1	95.5	121.0	145.8	39.8	59.2	135.4	171.7
18	196.1	233.2	97.4	124.5	150.8	39.8	59.6	142.5	185.0
19	199.5	238.6	99.4	128.4	157.0	39.8	59.9	148.7	196.5
20.0	200.0	240.0	100.0	130.0	160.0	40.0	60.0	150.0	200.0

# Familial Hypercholesterolemia: The Lipids or the Genes?



# Familial Hypercholesterolemia: The Lipids or the Genes?

## Criteria for the Clinical Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia

### MEDPED Criteria ( USA )

Age	Total Cholesterol (LDL-C) levels in mg/dL			General Population	Comments
	1 <sup>st</sup> degree relative	2 <sup>nd</sup> degree relative	3 <sup>rd</sup> degree relative		
<18	220 (155)	230 (165)	240 (170)	270 (200)	
20	240 (170)	250 (180)	260 (185)	290 (220)	98% specificity
30	270 (190)	280 (200)	290 (210)	340 (240)	87% sensitivity
40 +	290 (205)	300 (215)	310 (225)	360 (260)	

### Simon Broome Criteria (UK)

Total Cholesterol (LDL-C) in mg/dL 290 (190) in adults, or 260 (155) in pediatrics	AND	DNA mutation		Definite FH
		Tendon xanthomas in the patient or in a 1 <sup>st</sup> or 2 <sup>nd</sup> degree relative		Probable FH
		Family history of MI at age <50 in 2 <sup>nd</sup> degree relative or at age <60 in 1 <sup>st</sup> degree relative		Possible FH
		OR		
		Family history of total cholesterol >290 mg/dL in 1 <sup>st</sup> or 2 <sup>nd</sup> degree relative		

## Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report



- ✓ Dosare Col-LDL tra i 2 e gli 8 anni di età nei soggetti a rischio come da NCEP 2004
- ✓ Screening Universale tra i 9 e gli 11 anni
- ✓ Screening Universale tra i 17 e i 21 anni



Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults:  
Consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists,  
paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a  
patient organization

*Atherosclerosis* 218 (2011) 272–280



Recommendations on screening and diagnosis.

1. When to measure cholesterol in children?

No universal screening—After 2 years

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

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

If one parent has primary hypercholesterolemia

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

2. What to measure?

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

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

3rd measurement after 2-3 months of normocholesterolemic diet

# Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: Consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a patient organization

*Atherosclerosis 218 (2011) 272–280*



Recommendations on drug therapy: age of start, indications, types of treatment and targets. These recommendations are only aimed for children with confirmed HeFH (proven mutation) or highly suspected of HeFH (LDL-C > 3.5 mmol/L or 135 mg/dL plus one parent with clinically diagnosed HeFH). In Tables 3 and 4, these two conditions are aggregated under the term "HeFH children".

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

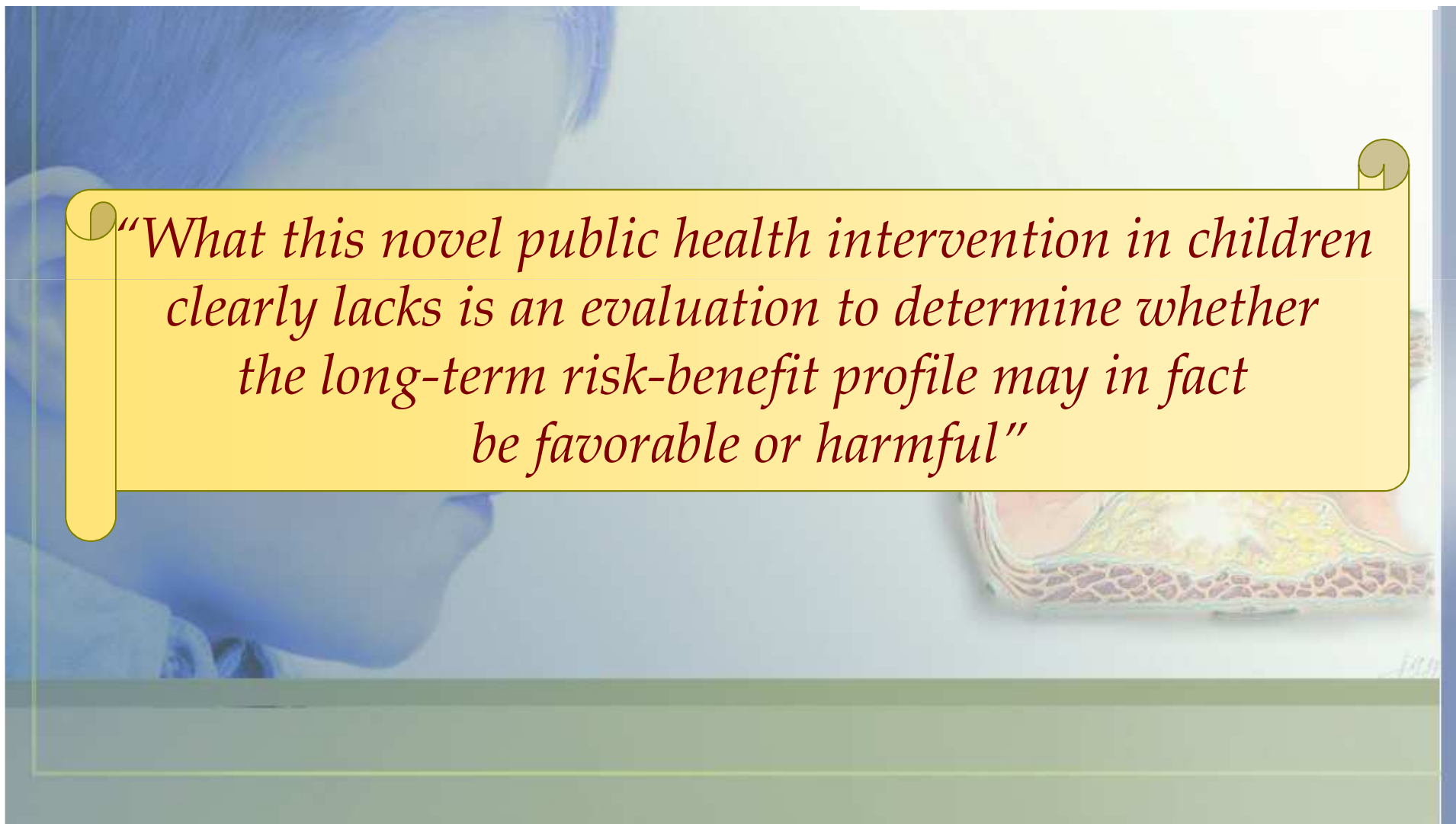
## Pediatric aspects of Familial Hypercholesterolemias: Recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia

1. Screening universale per tutti i bambini in età compresa tra 9 e 11 anni
2. Se Col-LDL > 160 mg/dl dopo 6 mesi di consigli alimentari indirizzare il pz a centro di 3° livello con diagnosi di sospetta Ipercolesterolemia Familiare
3. Praticare terapia con Pravastatina dagli 8 anni (approvata dalla FDA)

# Universal Screening and Drug Treatment of Dyslipidemia in Children and Adolescents

10.1056/NEJMP1203020 NEJM.ORG

JAMA, January 18, 2012—Vol 307, No. 3



*“What this novel public health intervention in children clearly lacks is an evaluation to determine whether the long-term risk-benefit profile may in fact be favorable or harmful”*

# Statins: Is It Really Time to Reassess Benefits and Risks?

10.1056/NEJMP1203020 NEJM.ORG

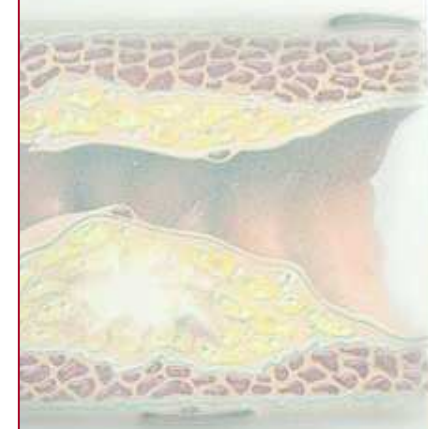
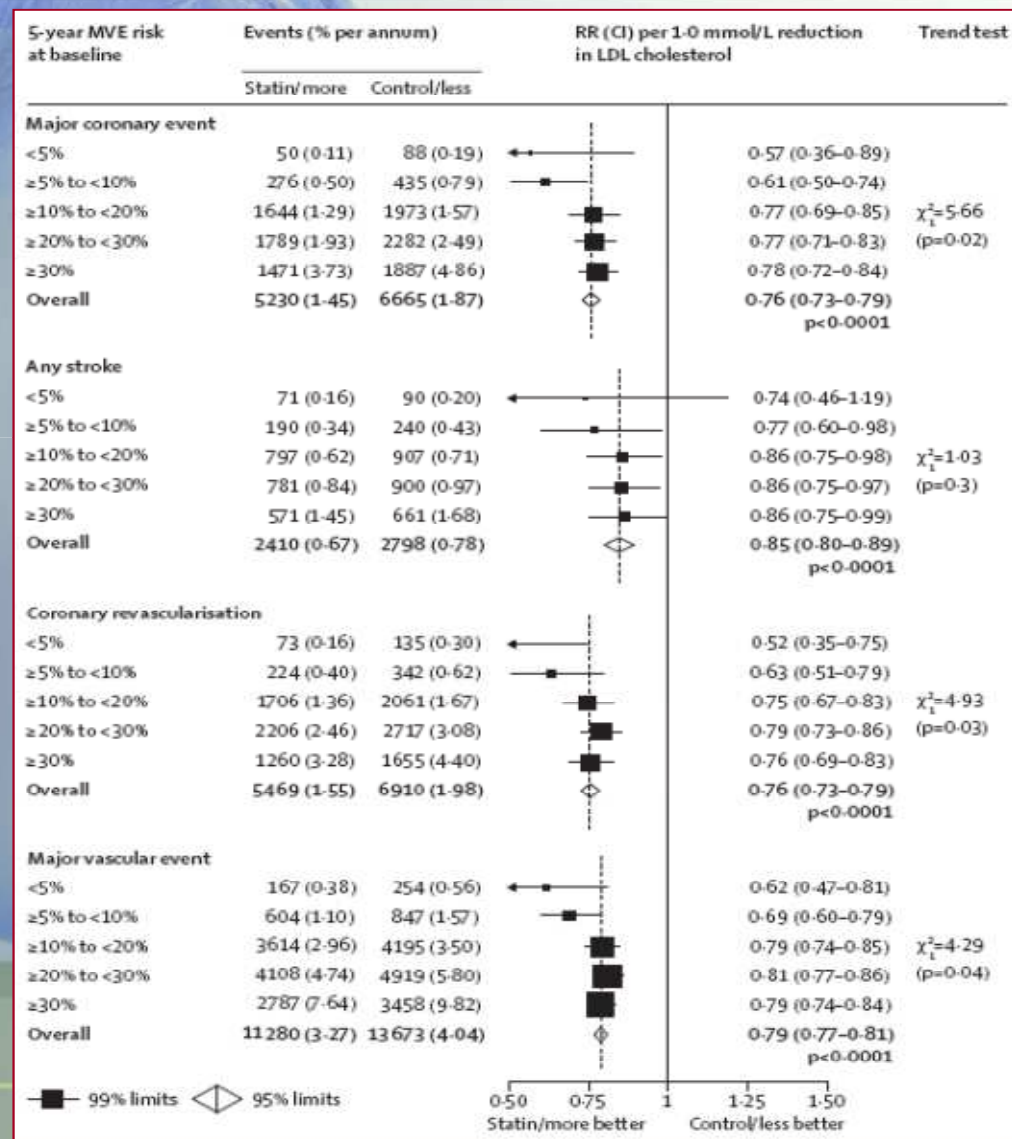


The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

*“No drug provides health benefits without some degree of risk, and risk–benefit assessments require ongoing review as new data become available”*

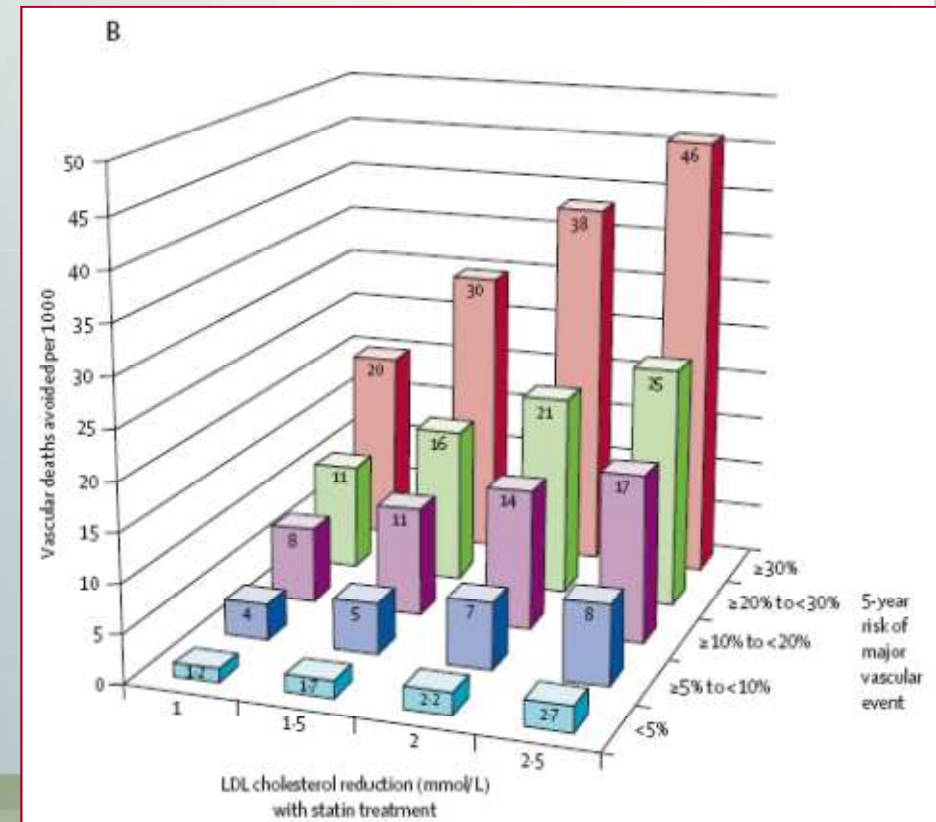
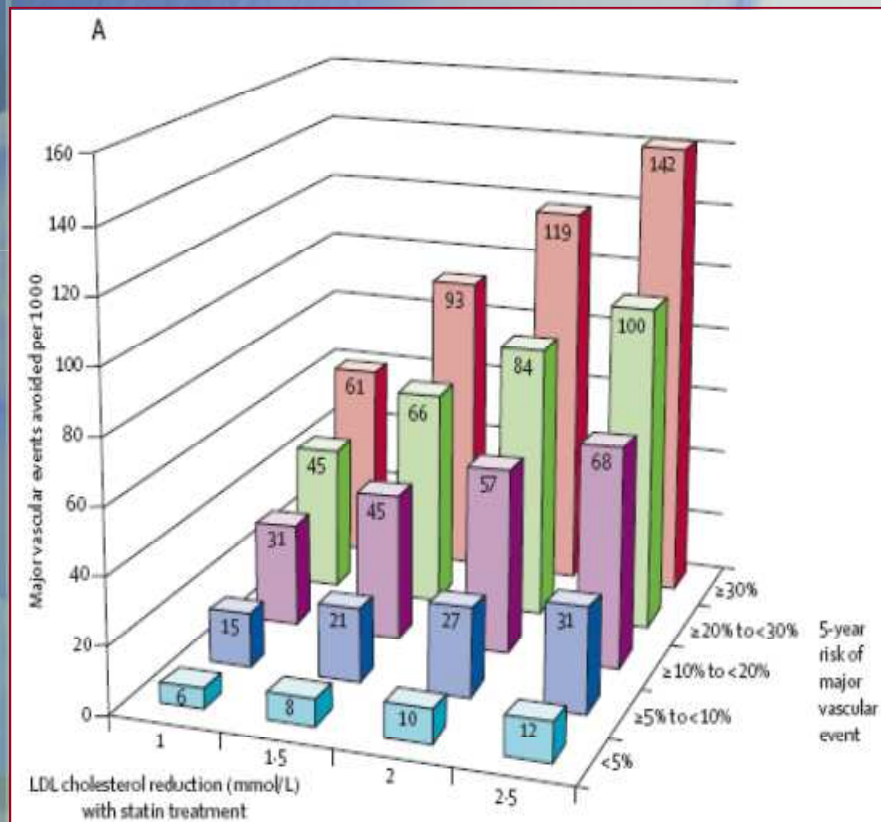
# The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials

www.thelancet.com Published online May 17, 2012



# The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials

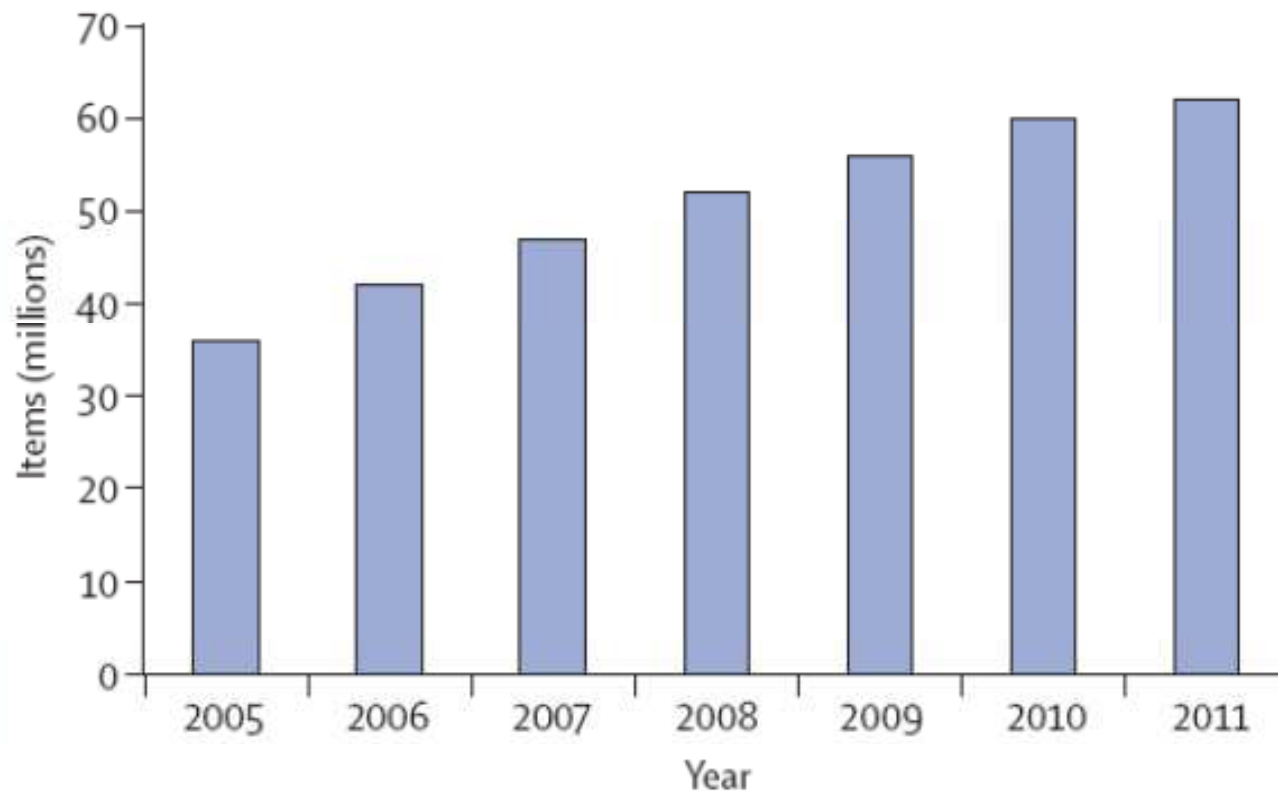
www.thelancet.com Published online May 17, 2012



# Statins for all by the age of 50 years?

www.thelancet.com Published online May 17, 2012

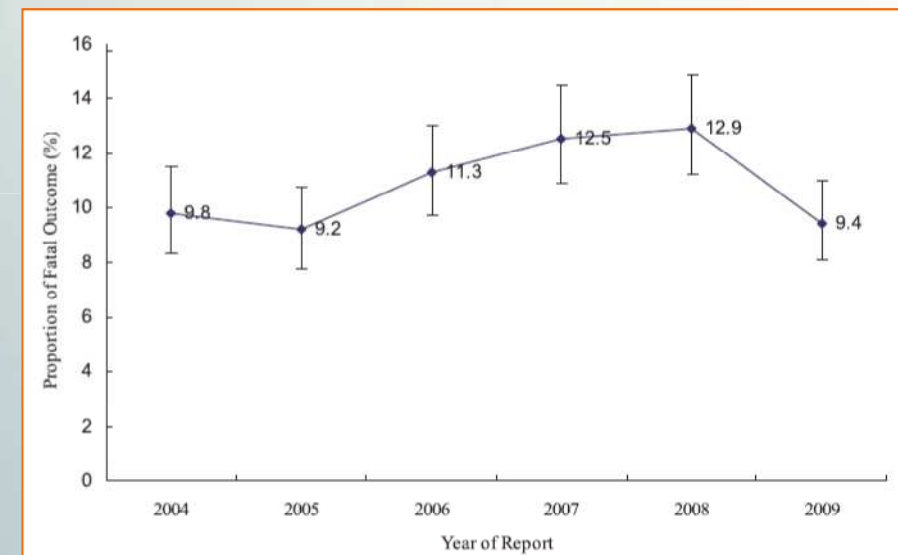
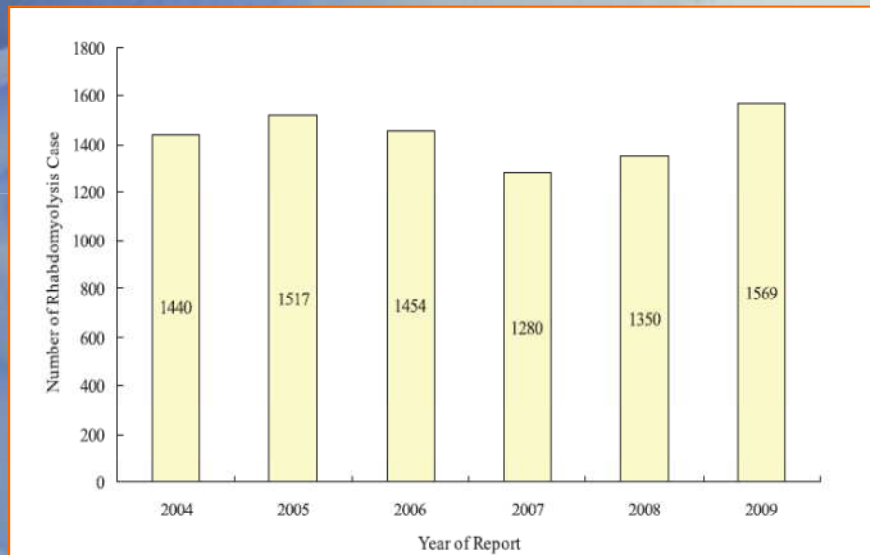
## Lipid-lowering drugs prescribed in England



# Characteristics of Drug-Associated Rhabdomyolysis: Analysis of 8,610 Cases Reported to the U.S. Food and Drug Administration

INTERNAL  MEDICINE

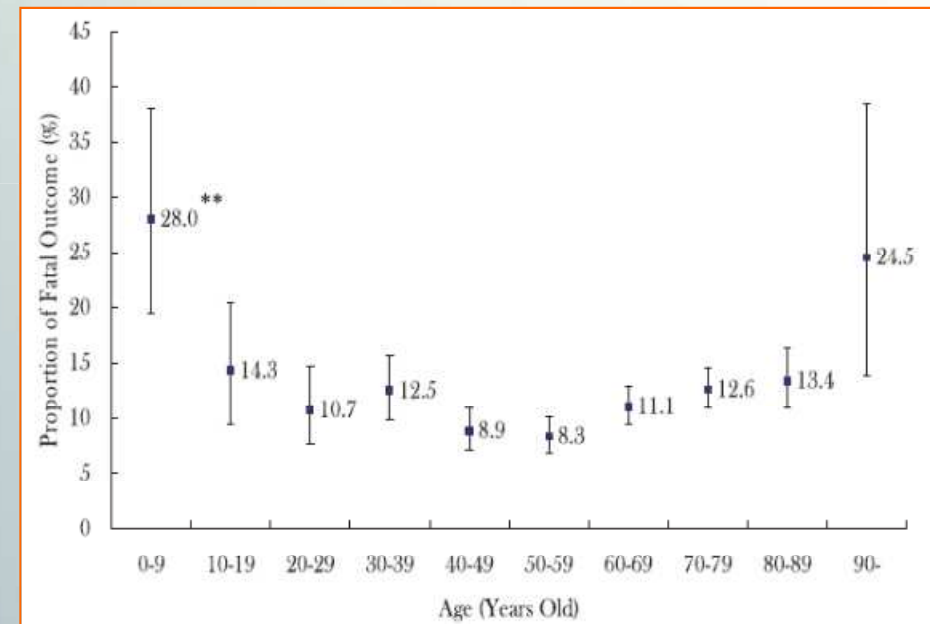
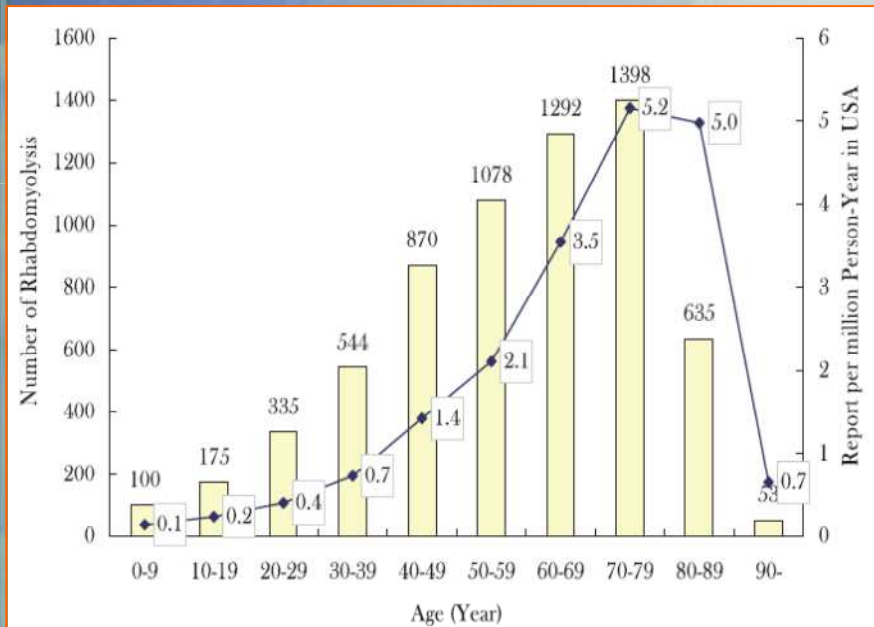
Intern Med 50: 845-853, 2011



# Characteristics of Drug-Associated Rhabdomyolysis: Analysis of 8,610 Cases Reported to the U.S. Food and Drug Administration

INTERNAL  MEDICINE

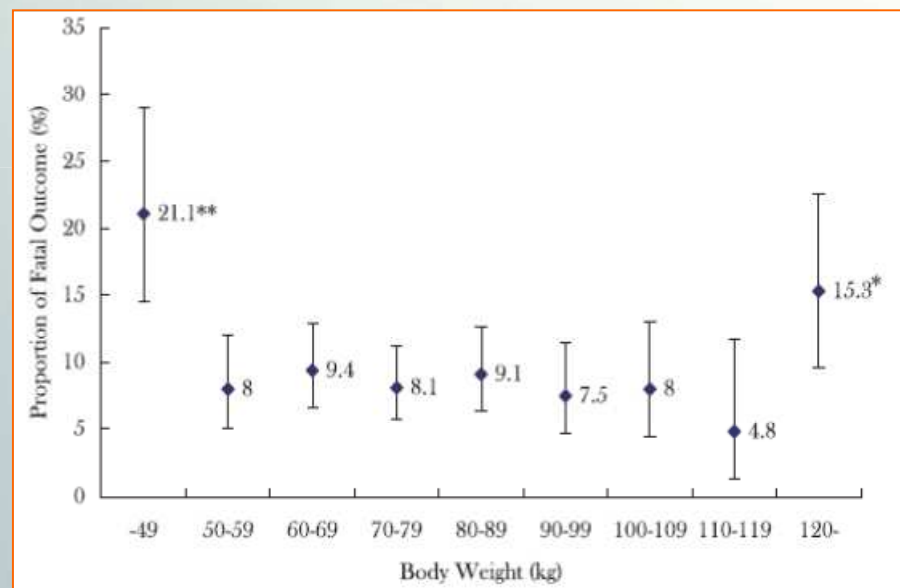
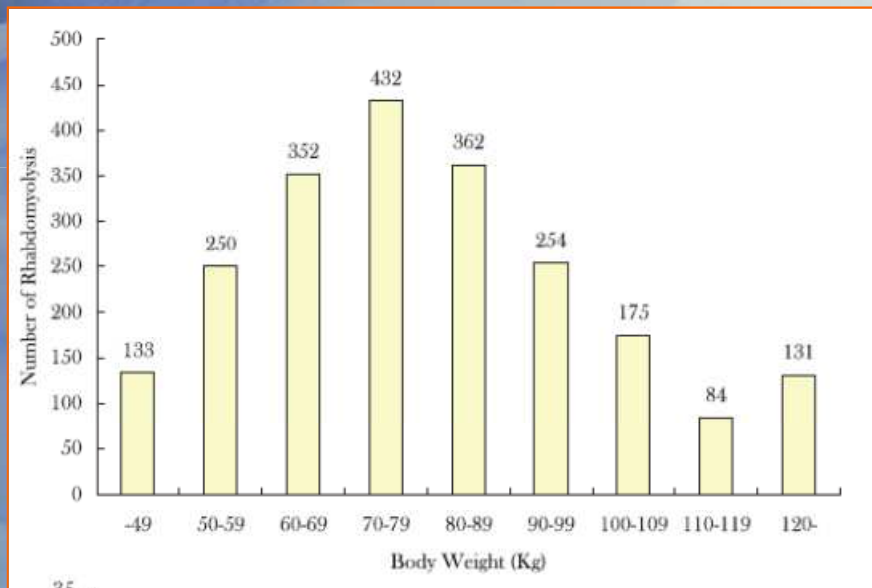
Intern Med 50: 845-853, 2011



# Characteristics of Drug-Associated Rhabdomyolysis: Analysis of 8,610 Cases Reported to the U.S. Food and Drug Administration

INTERNAL  MEDICINE

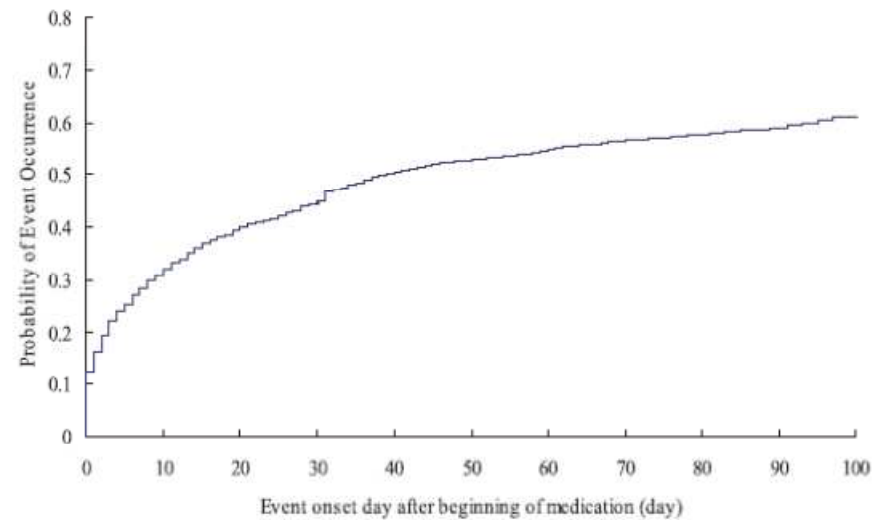
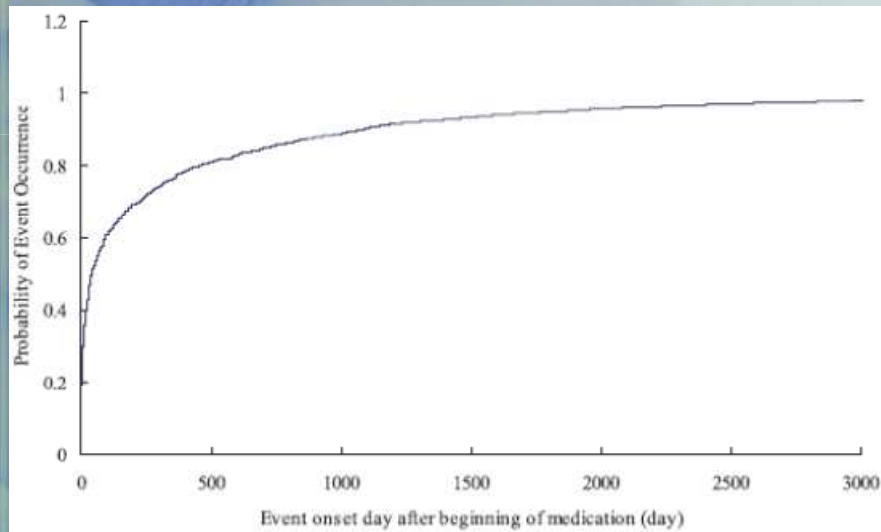
Intern Med 50: 845-853, 2011



# Characteristics of Drug-Associated Rhabdomyolysis: Analysis of 8,610 Cases Reported to the U.S. Food and Drug Administration

INTERNAL  MEDICINE

Intern Med 50: 845-853, 2011



# Characteristics of Drug-Associated Rhabdomyolysis: Analysis of 8,610 Cases Reported to the U.S. Food and Drug Administration

INTERNAL  MEDICINE

Intern Med 50: 845-853, 2011

## Adverse Event Reporting System: farmaci frequentemente associati a Rabdomiolisi

Suspected Drug	Number of Report	Suspected Drug	Number of Report
simvastatin	2164	losartan	99
atorvastatin	1039	omeprazole	99
rosuvastatin	742	candesartan	94
ezetimibe	647	amlodipine	89
gemfibrozil	285	lamotrigine	86
risperidone	257	paroxetine	85
propofol	254	fluconazole	83
ciclosporin	220	sertraline	77
olanzapine	214	clopidogrel	76
fenofibrate	212	levofloxacin	76
quetiapine	165	diltiazem	75
clarithromycin	148	rofecoxib	74
pravastatin	148	fentanyl	73
<b>fluvastatin</b>	118	pregabalin	72
lovastatin	114	metformin	71
clozapine	113	morphine	71
furosemide	112	donepezil	70
amiodarone	107	aripiprazole	69
valproate	106	ciprofloxacin	68
haloperidol	104	amoxicillin	66
paracetamol	103	nicotinic	62
venlafaxine	101	insulin	61
diclofenac	100	ramipril	61

## Farmaci associati a Rabdomiolisi in pz di età < 10 anni

Suspected Drug	Number of Report
propofol*	12
desmopressin acetate	8
rocuronium bromide	6
azithromycin	4
filgrastim	4
amphotericin b	3
calcium carbonate	3
eptacog alfa (activated)*	3
itraconazole	3
mycophenolate mofetil	3
paracetamol	3
atomoxetine hydrochloride	2
caffeine	2
carbamazepine	2
cefaclor*	2
cefdinir	2
chorionic gonadotrophin*	2
clarithromycin	2
fluticasone propionate*	2
ganciclovir	2
montelukast	2
oseltamivir phosphate	2
tacrolimus	2
vecuronium bromide	2

# Characteristics of Drug-Associated Rhabdomyolysis: Analysis of 8,610 Cases Reported to the U.S. Food and Drug Administration

INTERNAL  MEDICINE

Intern Med 50: 845-853, 2011

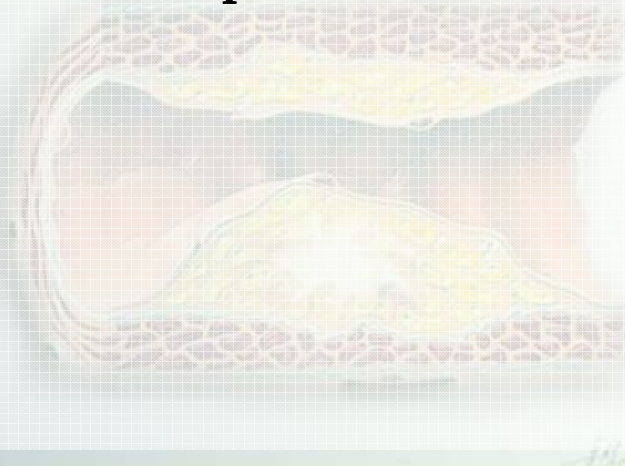
## Dosaggio delle Statine

	Mean (mg)	SD	daily dose (mg) in Japan PI		daily dose (mg) in US PI	
			recommended	maximum	recommended	maximum
atorvastatin	28.4	25.9	10	40	10 - 20	80
cerivastatin	0.49	0.21	-	-	-	-
fluvastatin	60.5	29.3	20 - 30	60	20 - 80	80
pitavastatin	1.67	0.58	1 - 2	4	1 - 4	4
lovastatin	58.9	40.2	-	-	-	-
pravastatin	29	17.1	10	20	40	80
rosuvastatin	17.6	12.1	2.5 - 5	20	10 - 20	40
simvastatin	56.6	43.4	5	20	20 - 40	40

# Protocollo per l'uso delle statine nell'ipercolesterolemia familiare

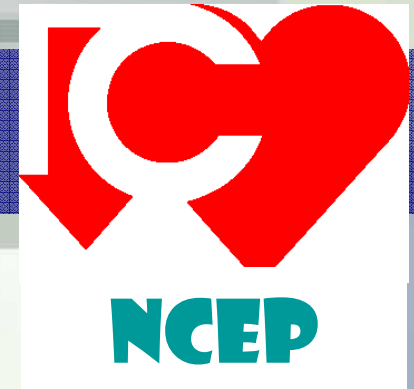
## Criteria di indicazione al trattamento

- Colesterolo LDL >190 mg/dl
- Colesterolo LDL >160 mg/dl + storia di incidenti cardiovascolari prima dei 55 anni nei genitori o nei nonni
- **Maschi => età > 10 anni e sviluppo puberale avanzato**
- **Femmine => > 10 anni dopo la comparsa del menarca**



Dopo 6-12 mesi di dieta a basso apporto di colesterolo (<300 mg/die)

# L'alimentazione



Secondo le indicazioni del NCEP (National Cholesterol Education Program), ed a partire dai 3 anni di età, è utile raccomandare su vasta scala una dieta varia e nella quale:

- ✓ l'apporto calorico dei grassi sia  $\leq 30\%$
- ✓ la quota di grassi saturi sia  $\leq 10\%$
- ✓ il colesterolo assunto sia  $\leq 300$  mg/die

Interventi mirati di tipo restrittivo sono poi implementati nel soggetto dislipidemico



Dolciumi vari - Caramelle  
Carni grasse e semigrasse  
Cervella - Frattaglie - Insaccati  
Calamaro - Gambero  
Frutti di mare  
Gelati - Latte intero  
Panna - Bel paese  
Caciotta - Emmenthal  
Fontina - Gorgonzola  
Provola affumicata  
Parmigiano - Pecorino - Grana  
Provolone piccante  
Ricotta romana di pecora  
Frutta secca - Olive  
Margarine solide  
Burro - Lardo - Strutto



Ricotta di vacca  
Mozzarella  
Seppie  
Tuberi  
Banane  
Uova  
Agnello  
Maiale magro  
Prosciutto crudo magro



Biscotti integrali  
Pane integrale  
Pasta comune  
Riso  
Coniglio - Vitello magro  
Pollame (senza pelli)  
Tonno sott'olio (sgocciolato)  
Merluzzo Sogliola  
Latte scremato  
Yogurt magro  
Verdura a foglia verde  
Legumi  
Frutta di stagione  
Olio di girasole  
Olio di mais  
Olio extra vergine di oliva

# I farmaci: resine a scambio ionico

Le resine a scambio ionico agiscono legando gli acidi biliari nel lume intestinale, prevenendone il reuptake enteroepatico e sottraendoli al pool del colesterolo totale, inducendo così un aumento dei recettori per le LDL. Complessivamente sicure, si caratterizzano per una scarsa palatabilità, disturbi gastrointestinali, possibile interferenza con l'assorbimento delle vitamine liposolubili

Tonstad S, Knudtzon J, Sivertsen M, Refsum H, Ose L.

Efficacy and safety of cholestyramine therapy in peripubertal and prepubertal children with familial hypercholesterolemia. *J Pediatr.* 1996;129:42-49.

Tonstad S, Sivertsen M, Aksnes L, Ose L.

Low dose colestipol in adolescents with familial hypercholesterolaemia. *Arch Dis Child.* 1996;74:157-160.

# I farmaci: resine a scambio ionico



Complessivamente non particolarmente efficaci, le resine rimangono ad oggi l'unico farmaco in Italia approvato in età pediatrica nel trattamento delle ipercolesterolemie:

## ✓ COLESTIRAMINA 4G (POLVERE)

Una nuova molecola non-resinica che funziona da sequestrante intestinale degli ac. biliari, il colesevelam, disponibile in tavolette, è oggetto di trials clinici in corso

Armani A, Toth PP.

Colesevelam hydrochloride in the management of dyslipidemia.

*Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2006;4:283–291.

# Iter diagnostico

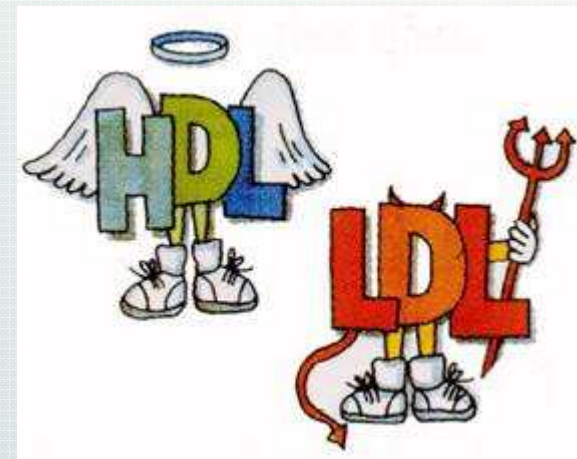
In Day Hospital si pratica:

- **Profilo generale**
- **Profilo lipidico**
- **Esame urine**



Importanti sono:

- **Colesterolo totale**
- **Colesterolo LDL**
- **Colesterolo HDL**
- **ALT**
- **AST**
- **CPK**



- **Valutazione cardiologica approfondita**

# Consenso Informato

I genitori esprimono un consenso informato:

- dei possibili effetti collaterali, soprattutto miopatie ( crampi muscolari, debolezza e astenia)
  - delle principali interazioni farmacologiche ( ciclosporina, eritromicina, farmaci antimicotici, derivati dell'ac. Fibrico)
  - della controindicazione in stato di gravidanza
-

# Trattamento

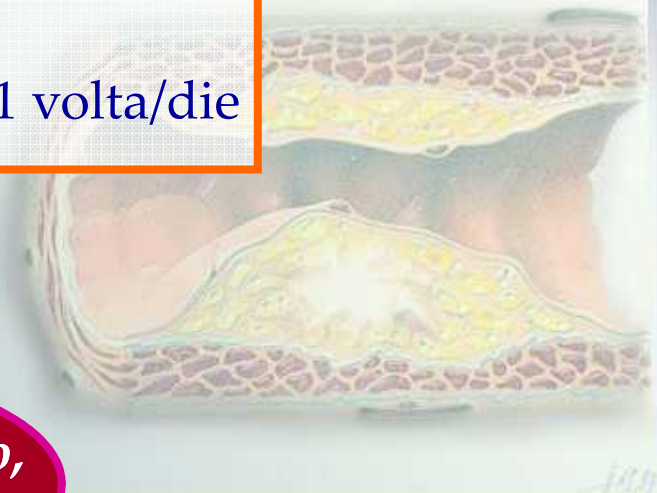
## INIZIO TERAPIA

Dose più bassa una volta al giorno  
preferibilmente la sera (prima  
di andare a dormire)

Es: ½ cpr di Pravastatina 20 mg 1 volta/die



*Aumento dose, se il caso,  
dopo 4 settimane*



# Follow-up

Dopo 4 settimane dall'inizio della terapia => nuovo DH  
Prelievo per:

- Col TOT
- Col LDL
- Col HDL
- AST
- ALT
- CPK

Se Col LDL rientra nei limiti  
( $< 130$  mg/dl) si continua  
terapia con successivo **follow-up**  
a **8 settimane** e poi a **3 mesi**

Se Col LDL non rientra nei limiti  
si raddoppia la dose di farmaco  
(max **40 mg PRAVASTATINA** )

# Follow-up

Se **ALT e AST > 3 volte** i limiti massimi normali o se **CPK > 10 volte** i limiti massimi normali si **interrompe la terapia**:

Dopo 3 mesi nuovo follow-up

Si considera di re-introdurre il farmaco in assenza di sintomi da effetti collaterali e con normalizzazione dei valori di cui sopra

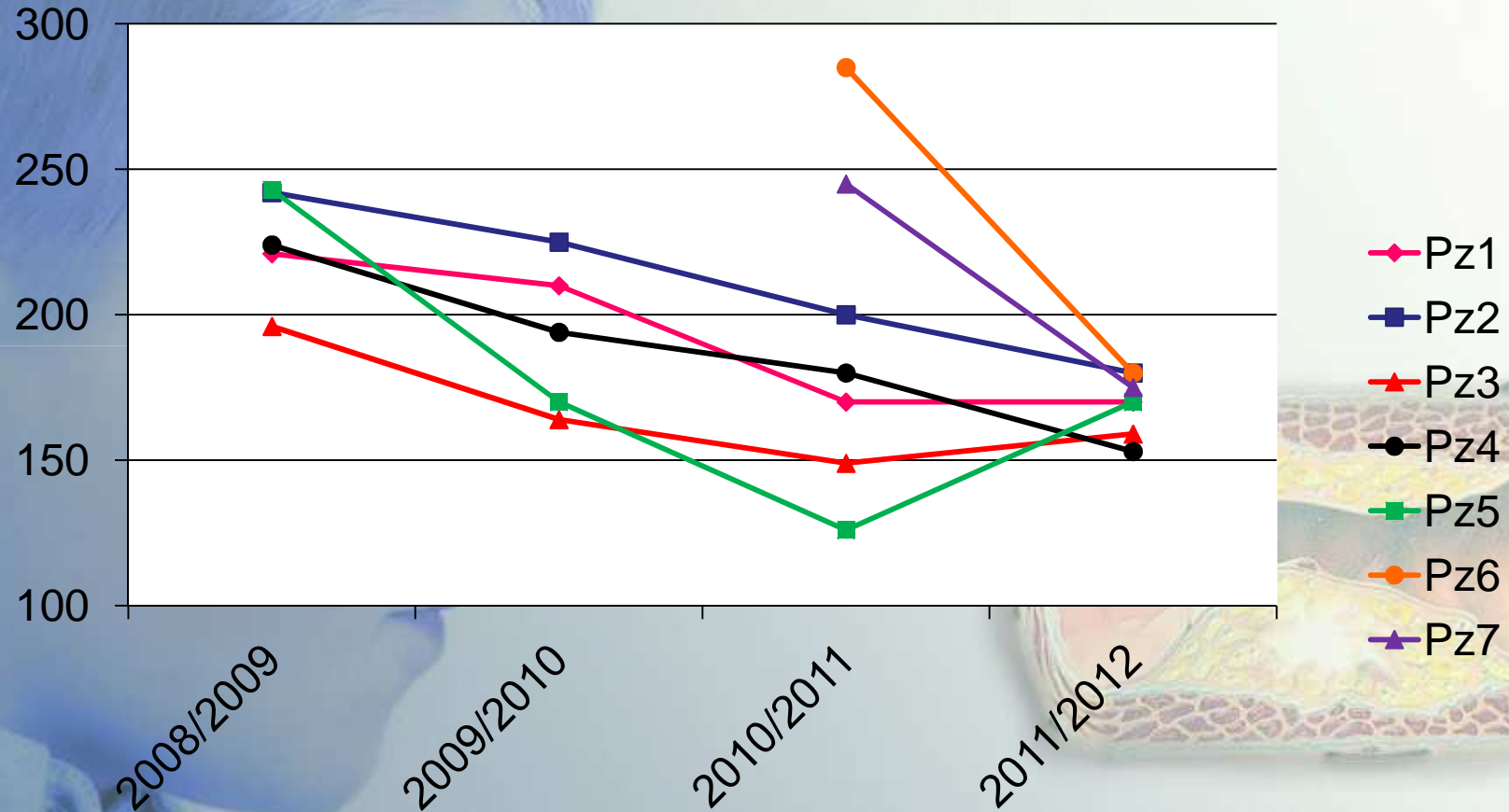
A 6 mesi dall'inizio della terapia  
nuovo follow-up e rivalutazione cardiologica

**Durante tutta la terapia, follow-up ogni 6 mesi**

## Pz con ipercolesterolemia familiare in terapia seguiti presso la Clinica Pediatrica della SUN

SESSO	ETÀ INIZIO TERAPIA (ANNI)	TIPO FARMACO	COLESTEROLO INIZIALE	COLESTEROLO AD OGGI
F	13	PRAVASTATINA	221 mg/dl	180 mg/dl
F	16	PRAVASTATINA	242 mg/dl	194 mg/dl
M	14	PRAVASTATINA	196 mg/dl	159 mg/dl
M	12	PRAVASTATINA	224 mg/dl	153 mg/dl
M	17	PRAVASTATINA	206 mg/dl	180 mg/dl
F	13	PRAVASTATINA	243 mg/dl	179 mg/dl
F	10	COLESTIRAMINA	302 mg/dl	198 mg/dl
F	12	PRAVASTATINA	285 mg/dl	202 mg /dl
F	12	PRAVASTATINA	281 mg/dl	175 mg/dl
M	11	COLESTIRAMINA	439 mg/dl	293 mg/dl

# Livelli di Col LDL nei pz in trattamento con statine (nostra casistica)



**GRAZIE PER  
L'ATTENZIONE**

