

SIPPS & FIMPAGGIORNA

A approfondimenti pratici in endocrinologia pediatrica

SINDROME METABOLICA IN ETA' PEDIATRICA



Dr T. Fusco plS (CE)

14 maggio 2009

S i n d r o m e m e t a b o l i c a

- S'intende una condizione ad eziopatogenesi multifattoriale ad espressività fenotipica variabile caratterizzata da una costellazione di fattori a rischio cardiovascolare che comprende alterazioni funzionali del metabolismo glucidico, lipidico, e protidico.

Fattori di rischio

- Insulino resistenza H O M A -IR superiore a 3
- Ipertrigliceridemia
- Ipertensione arteriosa
- Steatosi epatica

H O M A (homeostasis model A ssesment of insulin sensitivity) $[Gly\ a\ digiun\ (mmol/l) \times ins.\ Bas.\ (\mu U/ml)]/22,5$

S i n d r o m e m e t a b o l i c a



- Prevalenza 7-10% .
- La diagnosi può essere effettuata solo in soggetti di età di età superiore a 10 anni
- SM in età pediatrica: aumenta la morbilità e mortalità per le complicanze cardiovascolari ed aterosclerotiche se non si interviene con adeguata prevenzione.

Diagnosi

Età > 6 < 10 anni

- Waist circumference $\geq 90^{\circ}$ Ae per sesso ed età
- Non può essere fatta la diagnosi, ma dovrebbero essere effettuati ulteriori controlli in presenza di familiarità per: SM , DM , dislipidemia, malattie cardiovascolari, ipertensione arteriosa o obesità

Diagnosi

- Età > 10 < 16 anni

● **waist circumference $\geq 90\%$** e almeno due dei seguenti criteri:

- Trigliceridi: aumentati
- HDL -colesterolo: diminuite
- pressione arteriosa: aumentata
- Iperglicemia (è raccomandato OGTT)

www.thelancet.com Vol 369, June 23, 2007

Criteri clinici

- **B M I** $\geq 95^{\circ}$ le per sesso ed età
- **W a i s t C i r c u m f e r e n c e** 90° le per sesso ed età
- **Stadio puberale**
- **Pressione arteriosa:** ≥ 130 m m H g sistolica o ≥ 85 m m H g diastolica

Complicanze metaboliche dell'obesità da individuare precocemente

- Glicemia a digiuno >126 mg/dl
- Insulinemia basale
- OGTT
- Insulino resistenza HOMA-IR > 3
- HbA1C
- Assetto lipidico: ↑ TG aumentati ↓ HDL-colesterolo diminuite
- Funzionalità epatica: ALT, GGT, ALP aumentate
- ↑ aumentati: ACTH, cortisolo h 8:00, 17 OH corticosteroidi urinari, 17 ketosteroidi, androgeni surrenalici: deidroepiandrosterone (DHA), androstenedione, testosterone, ↓
- ↑ aumentati estrogeni extraghiandolari (estradiolo) ↓
- SHBG diminuito
- IGF1 aumentato GH diminuito
- T3 aumentato; TSH e T4 normali;
- iperomocisteinemia

Caratteristiche cliniche di obesità secondaria

- Bassa statura o ridotta velocità di crescita con età ossea ritardata
- Bassa statura e Ritardo Mentale
- Improvviso aumento dell'appetito o peso e/o peso non accompagnato dal senso di sazietà
- Caratteristiche anomale: dismorfismi, anomalie cardiache, IV e V metacarpo ridotti, ipogenitalismo, etc.
- Obesità morbigena dalla nascita e/o disfunzioni endocrine-ipofisarie

Complicanze dell'obesità rilevate clinicamente

Apparato cutaneo

- A cne, intertrigine
- Strie rubrae
- A canthosis nigricans
- Irsutismo



Complicanze dell'obesità rilevate clinicamente

Apparato scheletrico

- Dolenza cronica alle caviglie
- Valgismo delle ginocchia
- Piattismo dei piedi
- Epifisiolisi della testa del femore
- Tibia vara (Morbo di Blunt)

Complicanze dell'obesità rilevate clinicamente

Apparato cardio-vascolare

- Aumentata richiesta metabolica → gittata sistolica
→ Ipertensione Arteriosa
- Aumentata massa sanguigna circolante → Aumento della pressione di riempimento e del volume telediastolico ventricolare sinistro → Ipertrofia ventricolare sinistra

Complicanze dell'obesità rilevate clinicamente

Apparato respiratorio

- A pnea ostruttiva notturna: difficoltà di apprendimento, sonnolenza diurna (polisonno)
- Riduzione della compliance polmonare: facile affaticabilità e dispnea durante l'esercizio fisico

Complicanze dell'obesità rilevate clinicamente

Apparato gastroenterico

- Aumentata escrezione biliare di colesterolo: litiasi biliare
- Steatosi epatica
- Steatoepatite
- Reflusso gastroesofageo, stipsi

Complicanze dell'obesità rilevate clinicamente

Sistema Immunitario

- **Maggiore facilità alle infezioni:** la leptina sembra giocare un ruolo chiave nel collegare lo stato nutrizionale con la funzione dei T linfociti

Complicanze dell'obesità rilevate clinicamente

SNC

- Cefalee ricorrenti e vomito se si riscontra papilledema a all'esame del FO sono un'indicazione alla prosecuzione degli accertamenti ipertensione endocranica benigna (**Pseudotumor Cerebri**)

Complicanze dell'obesità rilevate clinicamente

Sistema endocrino

- Pseudoipogonadismo - differenziare da un ipogonadismo vero (lunghezza pene: tra osso pubico e glande $\leq 2,5 - 3$ cm; vol. testicolare $\leq 0,5 - 1$ ml)
- Pseudoginecomastia o adipomastia
- Disturbi mestruali: menorragie, metrorragie, menometrorragie, oligomenorrea e irsutismo
- IR - OGTT patologico (diabete mellito)

Complicanze dell'obesità rilevate clinicamente

Tumori

- Iperinsulinemia e iperleptinemia associate all'obesità possono svolgere un ruolo sia quali stimoli della crescita cellulare che nella regolazione della differenziazione

Cancro del colon

Carcinoma mammario

Carcinoma endometriale

O b i e t t i v i d i d i a g n o s i e p r e v e n z i o n e

- **Diagnosi differenziale**

Obesità primitiva o secondaria

- **Diagnosi delle complicanze**

Ipert.art., intolleranza glucidica,
D M T 2

- **Diagnosi di disturbo del comportamento alimentare**

Bulimia, anoressia

- **Prevenzione primaria:**

Ridurre l'incidenza dell'obesità, ossia il numero di nuovi casi per anno

- **Prevenzione secondaria**

Ridurre la prevalenza dell'obesità, ossia il numero di casi già presenti nella comunità

- **Prevenzione terziaria**

Stabilizzare o ridurre le complicanze associate all'obesità

Prevenzione mirata: sottogruppi di soggetti obesi a maggior rischio

- Neonati piccoli o con elevato peso per età gestazionale (superiore a 97° centile del peso per l'EG)
- Adiposity Rebound
- Familiarità
- Pubertà

Neonati piccoli o di elevato peso alla nascita

Fetal Programming:

Sia uno stato di malnutrizione che di ipernutrizione materna porterebbero attraverso vie finali metaboliche comuni a “*programmare*” sfavorevolmente lo sviluppo funzionale del pancreas, perché agirebbero in un periodo caratterizzato da rapida divisione cellulare e crescita dei tessuti. Questo primitivo adattamento del feto favorirebbe lo sviluppo di patologie quali alterazioni dell'asse glucidico - insulinico e dei livelli di lipoproteine circolanti.

- Nei primi mesi di vita la percentuale di massa adiposa raddoppia
- Dal primo anno di vita si riduce
- Dopo i sei anni ricomincia ad aumentare (***Adiposity rebound***)

A d i p o s i t y r e b o u n d

- **Una lenta riduzione dell'adiposità dopo il primo anno o un precoce incremento ad un'età < 6 anni sono associati ad un rischio maggiore**

F a m i l i a r i t à

- Durante l'evoluzione, gli alleli predisponenti per la formazione dei depositi energetici (più vantaggiosi nei periodi di carestia) sono stati selezionati dalla specie perché utili ai fini della sopravvivenza
- Oggigiorno, in una società quanto mai obesogena, l'azione di questi geni comporta conseguenze negative

L'interazione tra predisposizione genetica e ambiente sta aumentando in modo permissivo la formazione del fenotipo obesità

Pubertà

La pubertà non risolve mai il problema



Terapia

- **Nutrizionale:** ha lo scopo principale di favorire il raggiungimento di un bilancio energetico e di nutrienti che promuova l'utilizzazione ossidativa dei trigliceridi depositati nel tessuto adiposo
- **Motoria:** fornire indicazioni su tipo, quantità e durata dell'attività fisica
- **Comportamentale:** identificare i comportamenti che favoriscono l'obesità, imparare a modificarli o sostituirli con comportamenti più adeguati

Criteri di scelta per l'indicazione al mantenimento o al calo ponderale

Mantenimento: età < 8 anni

BMI 85-95° centile

complicanze : no

v.i.pond. <+ 2 u BMI /6 mesi

Calo : età >= 8 anni

BMI >= 95° centile

complicanze : si

v.i.pond. > +2 u BMI /6 mesi

Trattamento farmacologico ?

- Si prefigge lo scopo di fornire le indicazioni e i limiti della terapia farmacologica e chirurgica
- **Inibizione della fame:** *sibutramina, diethylpropione, leptina, topiramato*
- **Inibizione dell'assorbimento di nutrienti:** *orlistat, glucomannano*
- **Attivazione della termogenesi:** *sibutramina, efedrina, caffeina*
- **Incremento della sensibilità all'insulina:** *metformina*
- **Incremento del trofismo della massa grassa:** *growth hormone*

Sibutramina

- **Posologia:** 5-15 mg/die (Attiva-Reductase-Reductil)
- **Meccanismo d'azione:** agisce inibendo il reuptake della serotonina e della norepinefrina aumentando il loro tono a livello della SNC
- Modifica l'uptake neuronale della triptamina a seguito dell'assunzione di carboidrati e della tirosina dopo assunzione di proteine. Tale farmaco è ipotizzabile sia in grado di indurre un'azione anoressante bilanciata per carboidrati e proteine
- **Eff.coll.:** depressione, difficoltà di addormentamento, ansia, etc.

Diethylpropion, fenpropion, mazindol

- In commercio all'estero, l'ultimo sperimentato con qualche successo nella sindrome di Prader-Willi

Leptina

- Scoperta nel 1994, è un ormone prodotto dagli adipociti che modula l'intake alimentare tramite l'inibizione a livello centrale di un fattore orexigeno: il neuropeptide Y (NPY)
- Risultati significativi si sono ottenuti in soggetti con deficit congenito di leptina, ma anche in 8 adulti obesi con livelli di leptina normali, trattati per 24 settimane con 0,3 mg/kg/die di leptina ricombinante s.c.
- L'attuale ricerca farmacologica è orientata a sviluppare molecole attive sul recettore della leptina: l'Axokine si è dimostrata efficace nel trattamento dell'obesità e del diabete.

Topiramato

- 1-9 mg/kg/die (Topamax)
- Farmaco antiepilettico che agisce sui canali del sodio ed esercita un effetto anoressante, probabilmente stimolando la liberazione di AMPA

O r l i s t a t

- Inibitore enzimatico delle lipasi gastrointestinali
- (Xenical) 120 mg in 3 dosi /die
- Negli adulti e negli adolescenti il calo ponderale è risultato attorno al 5%
- L'uso prolungato riduce: il recupero del peso, i valori di pressione diastolica, i valori di LDL-colesterolo, l'insulinemia a digiuno
- Eff.coll.: steatorrea, incontinenza fecale, ridotti livelli delle vitamine liposolubili

Glucomannano

- La posologia è: anni di età + 5 gr/die
- Agisce aumentando il senso di sazietà perché le fibre stimolano il CCK e GLP
- Rallentano lo svuotamento gastrico
- Riducono la digestione enzimatica dell'amido nel piccolo intestino con: riduzione dei livelli di glucosio ed insulinemia post-prandiale
- Aumentano l'ossidazione degli acidi grassi
- Nel colon aumentano la liberazione di butirrato e propionato che attraverso il sistema portale epatico raggiungono il fegato e riducono la glicogenolisi epatica, stimolano l'increzione di GLP-1
- Eff.coll.: riducono l'assorbimento di micronutrienti – min. e vit.

TAB. 11.I - FARMACI IMPIEGATI NEL TRATTAMENTO DELL'OBESITÀ DEL BAMBINO

Molecola	Nome comm.le	Dosaggi	Indicazioni	Effetto	Sperimentazione
RhGH	<i>Genotropin Saizen Norditropin Zomacton Humatrope</i>	0.18-0.3 mg/kg/sett.	PWS Deficit di GH	Aumento massa magra	Sì
Leptina*		0.028 mg/kg LBM	Deficit di leptina	Anoressante	Sì
Sibutramina	<i>Activa Reductase Reductil</i>	5-15 mg/die	Obesità	Termogenesi Anoressante	No
Orlistat	<i>Xenical</i>	120 mg in 3 dosi/die	Obesità	Inibitore assorbimento dei grassi	Sì
Dexfenfluoramina*		-	Obesità	Anoressante	-
Metformina	<i>Glucophage Metbay Metforal Metiguanide</i>	500-1000 mg ogni 8 ore	DMT2 obesità	Aumenta sensibilità insulinica	Sì
Glucomannano	<i>Dicomano Dicoplus Ecamannan</i>	Anni età+5 in g./die	Obesità Stipsi Ipercolesterolemia	Integratore, adsorbimento dei grassi	No
Dietilpropion*		-	Obesità	Anoressante	Sì
Ephedrina/cafeina*		100 mg/10mg 2-3 v.die	Obesità	Termogenesi	Sì
Topiramato	<i>Topamax</i>	1-9 mg/kg/die in 1-2 somministrazioni	Epilessia	Antiepilettico Anoressante	Sì

Chirurgia Bariatrica

Mentre l'approccio dietetico e cognitivo-comportamentale è applicabile in tutti i casi di obesità, la terapia farmacologica e/o chirurgica resta limitata solo in un numero selezionato di casi

- Chirurgia plastica: liposuzione, resezione chirurgica
- Chirurgia gastro-intestinale: bendaggio gastrico, diversione bilio-pancreatica

Conclusion e



Il pediatra che segue il bambino dalla nascita con visite mediche periodiche è in grado di riconoscere precocemente l'esordio del sovrappeso e dell'obesità; in questa fase si instaura diagnosi e trattamento, **tanto più efficace quanto più è precoce**, perché solo in questa età è possibile ottenere cambiamenti comportamentali e nutrizionali **permanenti e duraturi**