

3 Maggio 2015

Statine in età pediatrica

Napule è...
PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE



LUCI OMBRE ABBAGLI

Prevenzione Nutrizione

Allergologia Dermatologia

Gastroenterologia

30 APRILE - 3 MAGGIO 2015
Hotel Royal Continental, Napoli



Maria Rosaria Di Palma

Seconda Università degli Studi di Napoli

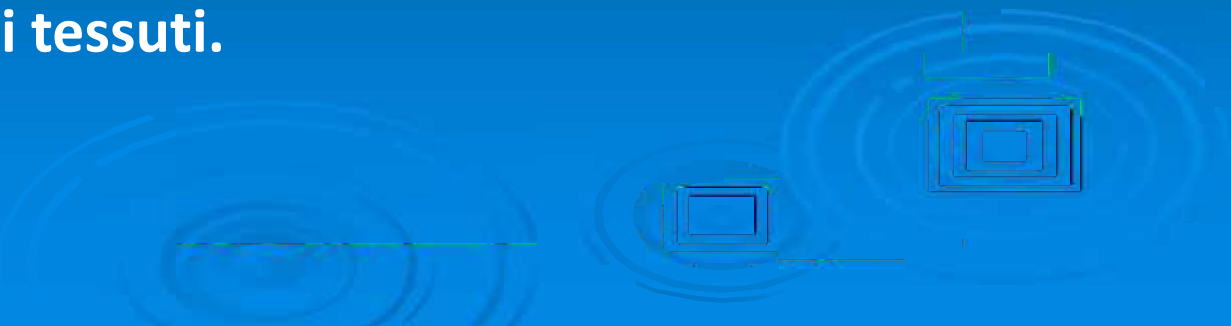
Scuola di Specializzazione in Pediatria

Direttore: Prof. Bruno Nobili

Colesterolo:

Il colesterolo è indispensabile per la vita animale. L'uomo produce per biosintesi autonoma la maggior parte del colesterolo necessario.

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:

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.

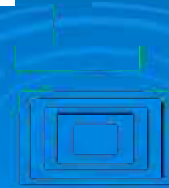
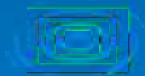
Questo complesso sistema omeostatico, per ragioni tanto genetiche quanto ambientali, può divenire patologico.

Colesterolo 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 (patologia aterosclerotica- IMA, SCA, ICTUS) .



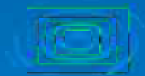
Colesterolo “buono” e “cattivo”



IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE

Definisce una popolazione ad alto rischio di degenerazione aterosclerotica precoce. E' una dislipidemia su base genetica a trasmissione autosomica dominante caratterizzata da livelli di colesterolo totale ed LDL molto elevati.

Il difetto genetico risiede in mutazione a carico del gene per il recettore delle LDL. Il deficit del recettore fa sì che le LDL si accumulino nel sangue.



Novità in Nutrizione: **L'IPERCOLESTEROLEMIA**



- **A chi dosiamo il colesterolo?**
- **Valori Limite del Col tot e LDL**
- **Diagnosi Di IF**
- **Terapia**





A chi dosiamo il 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

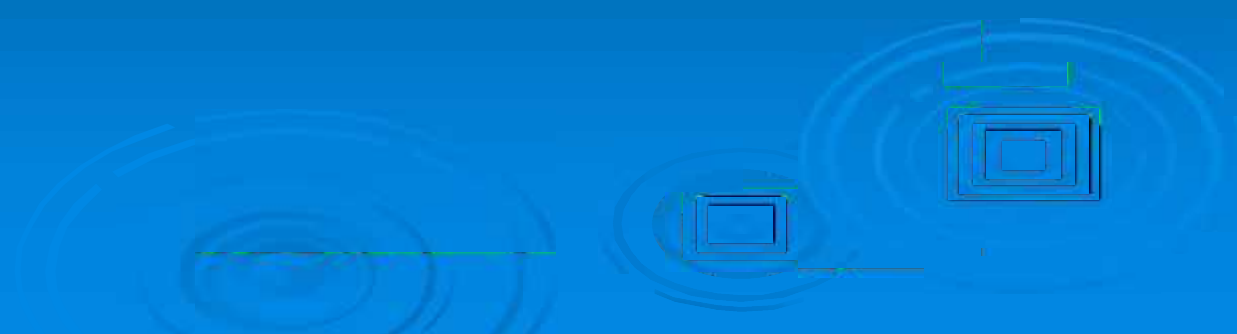
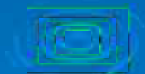
Bambini e adolescenti che presentino fattori di rischio aggiuntivi quali:

- **Ipertensione Arteriosa**
- **Obesità (BMI > 95° percentile)**

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



VALORI 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:

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

DIAGNOSI DI IF

La diagnosi di ipercolesterolemia familiare può essere posta sulla base di criteri anamnestici e laboratoristici:

- ✓ colesterolo LDL \geq 155 mg/dL e parente di I° con IF ;
- ✓ colesterolo LDL \geq 165 mg/dL e parente di II° con IF;
- ✓ colesterolo LDL \geq 170 mg/dL e parente di III° con IF;
- ✓ colesterolo LDL \geq 200 mg/dL.

L'alimentazione



NCEP

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 ≤ 300 mg/die

Interventi mirati di tipo restrittivo sono poi implementati nel soggetto dislipidemico

National Cholesterol Education Program (NCEP): highlights of the report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents.

Pediatrics. 1992 Mar;89(3):495-501.



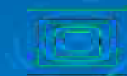
Dolciumi vari - Caramelle
Carni grasse e semigrasse
Cervella - Frattaglie - Insaccati
Calamaro - Gambero
Frutti di mare
Gelati - Latte intero
Panna - Bel paese
Caciotta - Emmenthal
Fontina - Gorgonzola
Provola affumicata
Parmigiano - Pecorino - Grana
Provolone piccante
Ricotta romana di pecora
Frutta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



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)

STATINE: funzioni e tossicità

- Riducono la sintesi epatica di colesterolo agendo da inibitori dell'enzima HMG-CoA reduttasi che rappresenta la tappa enzimatica limitante dell'intero processo di sintesi endogena.
- Segue un aumento della capacità di internalizzazione delle stesse LDL e conseguente riduzione dei loro livelli circolanti.
 - Si tratta di farmaci ben tollerati e considerati sicuri nell'adulto.
 - Maggiori segnalazioni di effetti avversi riguardano la potenziale **epatotossicità, tossicità muscolare e teratogenicità.**
- Attualmente nessuno dei lavori ha dimostrato differenze significative in termini di sviluppo staturò-ponderale tra i trattati e i placebo.

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

ATTUALMENTE: età > 8 anni.

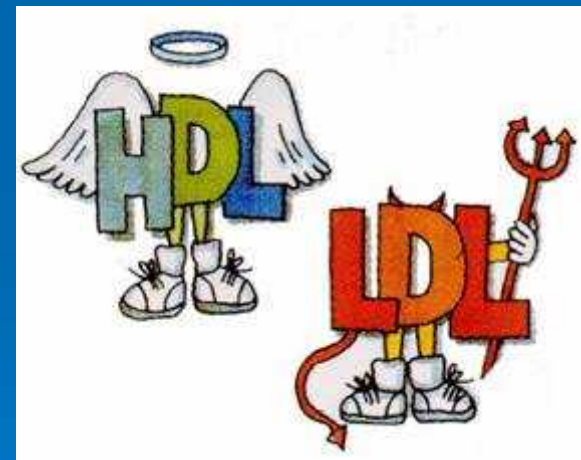
Dopo 6-12 mesi di dieta a basso apporto di colesterolo (<300 mg/die)

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**

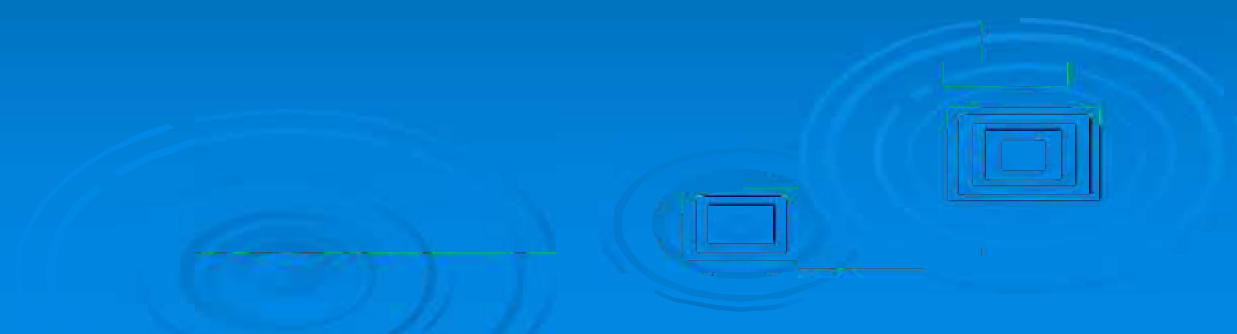




Consenso Informato

I genitori esprimono un consenso informato circa :

- possibili effetti collaterali, soprattutto miopatie (crampi muscolari, debolezza e astenia)
- principali interazioni farmacologiche (ciclosporina, eritromicina, farmaci antimicotici, derivati dell'ac. Fibrico)
- 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 nuovo DH e controllo cardiologico

Durante tutta la terapia, follow-up ogni 6 mesi

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

INIZIALI	SESSO	ETÀ INIZIO TERAPIA (ANNI)	COLESTEROLO LDL INIZIALE	COLESTEROLO LDL A 12 MESI
C.D.G.	F	15	242 mg/dl	175 mg/dl (40)
V.S.	M	13	224 mg/dl	130 mg/dl (30)
V.P.	F	15	244 mg/dl	163 mg/dl (40)
F.R.	F	14	243 mg/dl	169 mg/dl (40)
D.R.	M	16	206 mg/dl	116 mg/dl (40)
A.C.	F	14	202 mg/dl	179 mg/dl (40)
F.S.	F	12	280 mg/dl	147 mg/dl (40)
G.P.	M	16	210 mg/dl	121 mg /dl (20)
G.M.	F	14	214 mg/dl	151 mg/dl (40)
F.Z.	F	12	279 mg/dl	167 mg/dl (40)
G.A.P.	M	14	212 mg/dl	110 mg/dl (20)
S.S.	F	13	210 mg/dl	127 mg/dl (20)
L.C.	M	13	201 mg/dl	130 mg/dl (20)

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

- 14 bambini (9F; 5M)
- Dopo 12 mesi dall'inizio della terapia:
 - riduzione di circa il 26.8% del colesterolo totale;
 - normalizzazione dei livelli di colesterolo LDL ($< 130\text{mg/dl}$) in 6 pazienti, nei restanti riduzione di circa il 35 % dei valori LDL rispetto ai valori iniziali;
 - Assenza di significativa variazione dei valori di trigliceridi e di HDL;
 - Una sola paziente ha interrotto la terapia per la comparsa di dolori muscolari, in assenza di alterazioni laboratoristiche.

TAKE HOME MESSAGE

1. Screening per dislipidemia nei soggetti a rischio.
2. Se Col-LDL elevato invio al centro di terzo livello. Regime dietetico a basso contenuto di Colesterolo nella prima decade di vita, controlli laboratoristici (una volta/anno) e cardiologici.
3. La Pravastatina:
 - 1) è la prima scelta nel trattamento dell' ipercolesterolemia del bambino nelle linee guida internazionali (>8 aa approvata FDA).
 - 2) determina riduzione di LDL-C fino al 30-60%.
 - 3) non provoca apparenti eventi avversi su crescita e sviluppo.

GRAZIE PER L'ATTENZIONE!

