

LE DISLIPIDEMIE

Silvia Decarlis

Clinica Pediatrica - Ospedale San Paolo
Università degli Studi di Milano

Prevalenza delle anomalie lipidiche nei bambini

- ✓ Valori di TC elevati (>200 mg/dl) in più di 1 soggetto su 10 in età pediatrica (prevalenza media 11-13.8%)

CATCH Study, Am J Epidemiol 1995 – NHANES, Prev Med 1998;

- ✓ Prevalenza di anomalie lipidiche in costante aumento, parallelo all'aumento "epidemico" della prevalenza di obesità infantile e sindrome metabolica anche in età pediatrica
- ✓ Aumento dei soggetti a rischio cardiovascolare in età adulta e conseguente prevedibile aumento "epidemico" di eventi cardiovascolari precoci nei decenni successivi

Il quadro lipidico in età pediatrica

- ✓ Dopo la nascita lipidi e lipoproteine aumentano gradualmente fino a 2 anni raggiungendo valori simili all'adulto
- ✓ I valori medi in età pediatrica sono tuttavia influenzati da stadio puberale, sesso, razza
- ✓ Maggior stabilità dei valori di colesterolo, trigliceridi, HDL e LDL tra 5 e 10 anni per maschi e femmine
- ✓ Necessità di utilizzo di percentili di riferimento per soggetti tra 12 e 19 anni di età

Lipid Research Clinics Program Prevalence Study, J Chronic Dis 1981
Jolliffe and Janssen, Circulation 2006

Quadro lipidico e rischio cardiovascolare in soggetti da 2 a 19 anni (maschi e femmine)

NCEP Pediatrics, 1992

	LIVELLO DI RISCHIO			
	normale <75° centile	borderline-alto 75-95° centile	alto >95°	molto alto
CT, mg/dl	< 180	180-199	> 200	
LDL, mg/dl	< 110	110-129	130-159	≥ 160
HDL, mg/dl	≥ 40 <small>(desiderabile: >65mg/dl, 75° centile)</small>	36-41 <small>(borderline: 5-25° centile)</small>	≤ 35 <small>(basso: <5°)</small>	
TG, mg/dl <small>(2-9 anni)</small>	< 75	75-99	≥ 100	
TG, mg/dl <small>(10-19 anni)</small>	< 90	90-129	≥ 130	

Le dislipidemie in età pediatrica

- *Dislipidemie secondarie a patologie sistemiche*
- *Dislipidemia primitiva su base genetica:*
 - Forme familiari monogeniche (Ipercolesterolemia Familiare, Ipercolesterolemia Familiare Combinata ed altre) ad **alto rischio**
 - Forme multifattoriali o poligeniche con rischio aumentato in grado variabile
- *Alterazione del profilo lipidico secondaria ad obesità/resistenza insulinica:* → possibile sindrome metabolica: almeno 3 fra
 - Circonferenza Addome >95° centile per età
 - TG > 95° centile per età
 - HDL < 5° centile per età
 - PA > 95° centile per età
 - Glicemia a digiuno > 100 mg/dl

Profilo lipoproteico "sfavorevole": LDL piccole, dense, aterogene

Resistenza insulinica e alterazioni del profilo lipidico

obesità → resistenza insulinica → iperinsulinismo → ridotta tolleranza glucidica → diabete tipo 2

la resistenza insulinica correla, anche in assenza di ridotta tolleranza glucidica, con alterazioni del profilo lipidico:

↑TG e LDL, ↓HDL, ↓Ø LDL

(Steinbeck KS, Obes Rev 2001)

il meccanismo non è dimostrato: diverse le ipotesi proposte

ipotesi

↑ TG e LDL:

- ✓ Stimolo della sintesi epatica di VLDL
- ✓ Resistenza all'azione insulinica da parte della lipasi lipoproteica nei tessuti periferici

↓ HDL:

- ✓ Aumentato catabolismo Apo AI/HDLc

↓ ∅ LDL (in parte geneticamente determinato):

- ✓ ↑ TG: stimolo del trasferimento TG da VLDL→HDL→LDL per scambio con Colesterolo
- ✓ ↑ TG: attivazione CETP
- ✓ Idrolisi TG da HTGL

Alterazioni reversibili!

Apolipoproteina B e \emptyset LDL

- ✓ ApoB contenuta in tutte le lipoproteine aterogene: LDL, VLDL, Lipoproteina(a): ogni particella contiene una molecola di ApoB
- ✓ Il \emptyset LDL è correlato al rapporto LDL/ApoB: le LDL più piccole, dense ed aterogene sono più ricche in ApoB e meno in colesterolo rispetto alle LDL più grosse, meno dense e meno aterogene
- ✓ Le “small-dense”-LDL sono maggiormente suscettibili all’ossidazione, hanno minore affinità per il recettore LDL (maggiore persistenza in circolo)

Profilo lipoproteico “sfavorevole”

- ∇ ∅ LDL correla direttamente con livelli HDL ed inversamente con livelli TG ed Apo AI
- Il numero di particelle lipoproteiche, correlabile all'ApoB, sarebbe più importante della quantità di lipidi trasportati nella definizione del rischio
- Il dosaggio di ApoB nell'adulto definisce meglio di CT e TG il profilo di rischio dei soggetti con resistenza insulinica

Dislipidemia su base genetica: ipercolesterolemia LDL

Da un punto di vista epidemiologico, si può calcolare che...

→ Su 50 soggetti con ipercolesterolemia LDL (> 130 mg/dl):

- 1 con ipercolesterolemia familiare eterozigote (freq. 1:500)
- 2-5 con iperlipidemia familiare combinata (freq. 1:200)
- i restanti con ipercolesterolemia poligenica + altre forme rare

Strategie di intervento

AAP Committee on Nutrition

Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood

Stephen R. Daniels - Frank R. Greer

Pediatrics 2008; 122:198-208

SINUPE

Raccomandazioni per la prevenzione in età pediatrica dell'aterosclerosi

Marcello Giovannini – Silvia Decarlis

Riv Ital Pediatr 2000; 26: 13-28

Proposta per screening selettivo: ruolo centrale del Pediatra di Famiglia

- Identificazione delle **FAMIGLIE** a rischio di obesità – sindrome metabolica:
 - misurazione parametri antropometrici (peso, altezza, BMI, Circonferenza Addominale) e pressione arteriosa del bambino
 - valutazione BMI dei genitori
 - analisi delle abitudini alimentari e stile di vita della famiglia (sedentarietà-tabagismo)
- Identificazione delle **FAMIGLIE** a rischio di dislipidemia genetica: applicazione stretta delle raccomandazioni per l'età adulta ai genitori del bambino: determinazione del quadro lipidico completo ogni 5 anni; il pediatra informa ed invita ad eseguire la determinazione, se non eseguita, e **visiona direttamente i referti stessi** (NCEP - ATP III, JAMA 2001; Carte di Rischio Cardiovascolare, ISS Progetto Cuore)

Determinazione del profilo lipidico tra 5 e 10 anni in bambini con 1 o più fra:

Fattori di rischio PERSONALI:

- Anamnesi prenatale per IUGR
- Nati da gravidanza con diabete gestazionale e scarso controllo glicemico
- Primo riscontro di sovrappeso-obesità-CV>90°c.le da parte del curante
- Primo riscontro di ipertensione o iperglicemia

Fattori di rischio FAMILIARI:

- familiarità positiva per CAD precoce
- dislipidemia in parenti di I o II grado (CT>240 mg/dl e/o TG>200 mg/dl)
- famiglia a rischio di obesità – sindrome metabolica
- Abitudini alimentari e stile di vita particolarmente dannosi
- storia non nota, dati familiari non disponibili (adozione)

STRATEGIE DI INTERVENTO

- a. *Alterazione del profilo lipidico secondaria ad obesità/resistenza insulinica: Ipercolesterolemia LDL, ipertrigliceridemia, valori ridotti di HDL* → l'intervento si focalizza su stile di vita/abitudini alimentari, con l'obiettivo di ridurre l'eccesso ponderale.
- a. *Dislipidemia primitiva su base genetica: ipercolesterolemia LDL* → è fondamentale un inquadramento con valutazione del profilo di rischio e conseguente piano terapeutico che corregga abitudini nutrizionali, stile di vita e che in un secondo tempo prenda in considerazione l'utilizzo di farmaci ipolipemizzanti.

Se si conferma *alterazione del quadro lipidico di tipo primitivo...*

Profilo a basso rischio (LDL < 130 mg/dl) senza familiarità per CAD precoce

→ *counselling nutrizionale e intervento su stile di vita - famiglia,*

→ *monitoraggio annuale del quadro lipidico*

Profilo a rischio medio-alto (LDL > 130 mg/dl) e/o *familiarità per CAD precoce*

→ *Invio al centro di riferimento con competenza in dislipidemie e nutrizione pediatrica*

Il counselling nutrizionale in età pediatrica

- Primo livello di intervento per ogni tipo di dislipidemia
- Inserito nel contesto più ampio di “stile di vita familiare”
- Supervisione a intervalli regolari per massima aderenza e personalizzazione
- ASPETTI QUANTITATIVI:
 - Calorie adeguate a crescita e sviluppo mantenendo il peso ideale
 - Lipidi totali 25-30%, di cui saturi 7-10%, monoinsaturi >15%, polinsaturi 10% delle Calorie totali giornaliere
 - Colesterolo max 200 – 300 mg/die
 - Carboidrati 60% delle Cal totali di cui zuccheri semplici max 10% delle Cal tot
- ASPETTI QUALITATIVI:
 - Monoinsaturi principalmente da olio di oliva extravergine
 - Apporto di ω -6 e ω -3 (oli vegetali, frutta secca), specie DHA (pesce)
 - Proteine di origine vegetale (legumi)
 - Fibre idrosolubili (orzo, farro, avena, legumi, frutta e verdura)
 - Apporto di vitamine ed antiossidanti (frutta e verdura)
 - Evitamento di grassi vegetali idrogenati (prodotti industriali da forno)

Dietary determinants of subclinical inflammation, dyslipidemia and components of the metabolic syndrome in overweight children; a review

MB Zimmermann, I Aeberly, Int J Obes 2008

- ✓ L'assunzione di quantità elevate di fruttosio libero (dolci e bevande) in bambini obesi correla con riduzione del diametro LDL
- ✓ L'intake di lipidi totali e saturi si associa a resistenza insulinica ed ipertensione

Altri interventi non farmacologici

- Proteine della soia: riduzione C-LDL soprattutto in soggetti ipercolesterolemici (↓ LDL 10% in adulto, ↓ 22% in bambino) MA con dosi elevate (90% delle proteine totali giornaliere)

Laurin, Am J Clin Nutr 1991 – Gaddi, Arch Dis Child 1987 - Widhalm, J Pediatr 1993

- Steroli vegetali: riduzione C-LDL dal 7 al 15% con miglioramento del rapporto LDL/HDL MA segnalazione di effetto neutro su parametri vascolari (IMT e FMD) e di riduzione livelli plasmatici di carotenoidi

de Jong et al, J Inherit Metab Dis 2003 – Jakulj et al, J Pediatr 2006

- Fibre solubili (beta-glucani, glucomannani, psillium): ↓ LDL tra 6 e 23%

Martino et al, Metabolism & Cardiovascular Diseases 2005

- DHA: effetto positivo su profilo lipidico (sottoclassi LDL e HDL) e su reattività vascolare (FMD)

EARLY Study, Engler et al Am J Cardiol 2005 – Int J Clin Pharmacol Ther 2004

Terapia farmacologica: indicazioni

Non prima dei 10 anni di età e dopo almeno 6-12 mesi di intervento nutrizionale qualora i valori di LDL siano costantemente:

- > 190 mg/dl in assenza di altri fattori di rischio
- > 160 mg/dl in presenza di altri fattori di rischio:
 - Obesità
 - ipertensione
 - fumo di sigaretta
 - familiarità positiva per CAD precoce
 - valori elevati di Lipoproteina_(a) (<30 mg/ dl)*
 - Quadro di ipo β lipoproteinemia (HDL<35 mg/ dl)*

*criterio non presente nelle raccomandazioni internazionali

Resine a scambio ionico: colestiramina

- ✓ Meccanismo di sequestro degli acidi biliari nel lume intestinale → aumento di richiesta epatica di colesterolo → induzione della sintesi di recettori LDL epatici
- ✓ Efficacia limitata dall'induzione enzimatica dell'HMGCoA reduttasi (aumenta anche la sintesi endogena): ↓ 15-20% LDL
- ✓ Stimolo della sintesi di VLDL (ipertrigliceridemia), solitamente transitorio
- ✓ Non tossicità sistemica
- ✓ Effetti collaterali gastroenterici (meteorismo, stipsi, diarrea)
- ✓ Scarsa compliance (5% circa)
- ✓ Riduzione dei livelli plasmatici di vitamine liposolubili e aumento dell'omocisteina plasmatica: necessaria la supplementazione con acido folico e colecalciferolo

Inibitori dell'HMGCoA reduttasi

- Riduzione dei livelli di colesterolo intracellulare: ↓ LDL 32%, ↑ HDL 3.4%, ↓ TG 3%, con miglioramento funzione e struttura endoteliale
- Minima incidenza di effetti collaterali a breve termine (aumento dei livelli di CPK, SGOT e SGPT, algie e crampi muscolari); non effetti su sviluppo fisico e puberale a breve termine (2 anni)

Arambepola C et al, Atherosclerosis 2007

- monitoraggio stretto dei parametri biochimici ogni 3 mesi
- effetto teratogeno (rischio in caso di gravidanza)
- autorizzati all'uso pediatrico (> 8 anni) in USA... NON in Italia!

Ezetimibe

- ✓ Inibitore dell'assorbimento di colesterolo e acidi biliari con azione a livello dell'orletto a spazzola dei microvilli intestinali
- ✓ Utilizzato nell'adulto, da solo o in associazione a statine
- ✓ Riduzione dei livelli di LDL intorno al 20%
- ✓ Off-label nel bambino, eccetto in FH omozigote

NELL'ADULTO

- ✓ Documentate sicurezza e tollerabilità
- ✓ Segnalazione di mancato effetto di miglioramento della disfunzione endoteliale
(Fichtlscherer et al, Eur Heart J 2006)
- ✓ Segnalazione di aumento di incidenza di patologie tumorali nell'adulto successivamente non confermato
(Peto et al, N Engl J Med 2008)

Conclusioni

- ✓ E' necessario attuare con urgenza strategie preventive a livello di popolazione mirate allo stile di vita della FAMIGLIA per fronteggiare in modo efficace l'epidemia di obesità infantile nei paesi industrializzati
- ✓ Responsabilità a vario livello a partire da istituzioni politiche, industrie, associazioni dei consumatori, dirigenti scolastici, per arrivare a genitori, insegnanti, Medici e Pediatri di famiglia
- ✓ Le strategie per essere efficaci devono essere coraggiose e controcorrente, devono infatti promuovere abitudini nutrizionali e stili di vita in un contesto difficile:
 - sedentarietà a scuola e nel tempo libero
 - influenza negativa dei mass-media con modelli di comportamento e scelte alimentari di forte impatto sulla famiglia