



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI DI BARI
ALDO MORO



Rischio aterosclerotico nel bambino obeso

XXIX Congresso Nazionale
Società Italiana di Pediatria
Preventiva e Sociale

Paola Giordano

Direttore U.O. Pediatria Generale e Specialistica "B. Trambusti"

Direttore Scuola di Specializzazione in Pediatria

Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

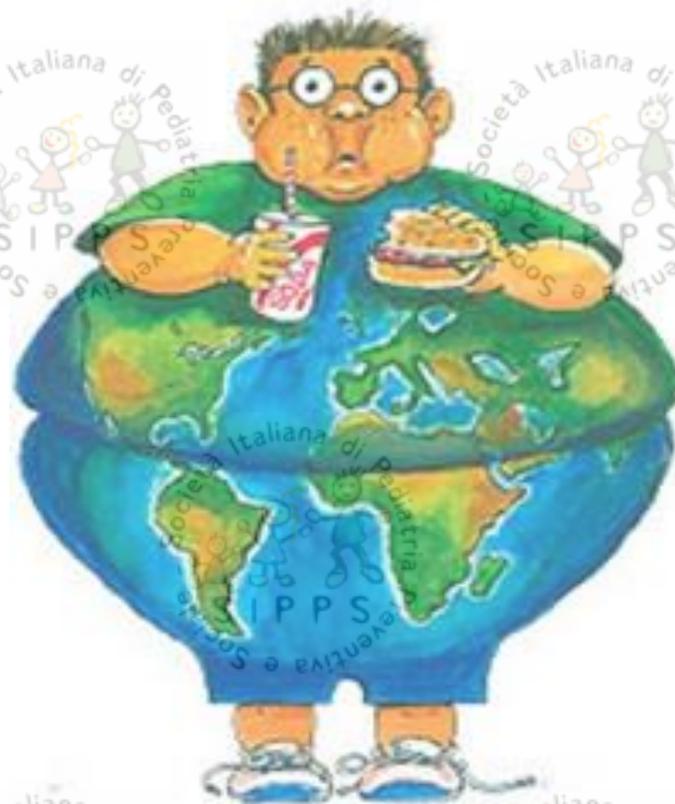
paola.giordano@uniba.it

Cell 3383559475

OBSIDITY: THE GLOBAL EPIDEMIC

La prevalenza dell'obesità infantile è cresciuta ampiamente nelle ultime tre decenni trasformandosi in una vera e propria epidemia mondiale, un'emergenza sanitaria.

Report of a
WHO Consultation



World Health Organization
Geneva 2000

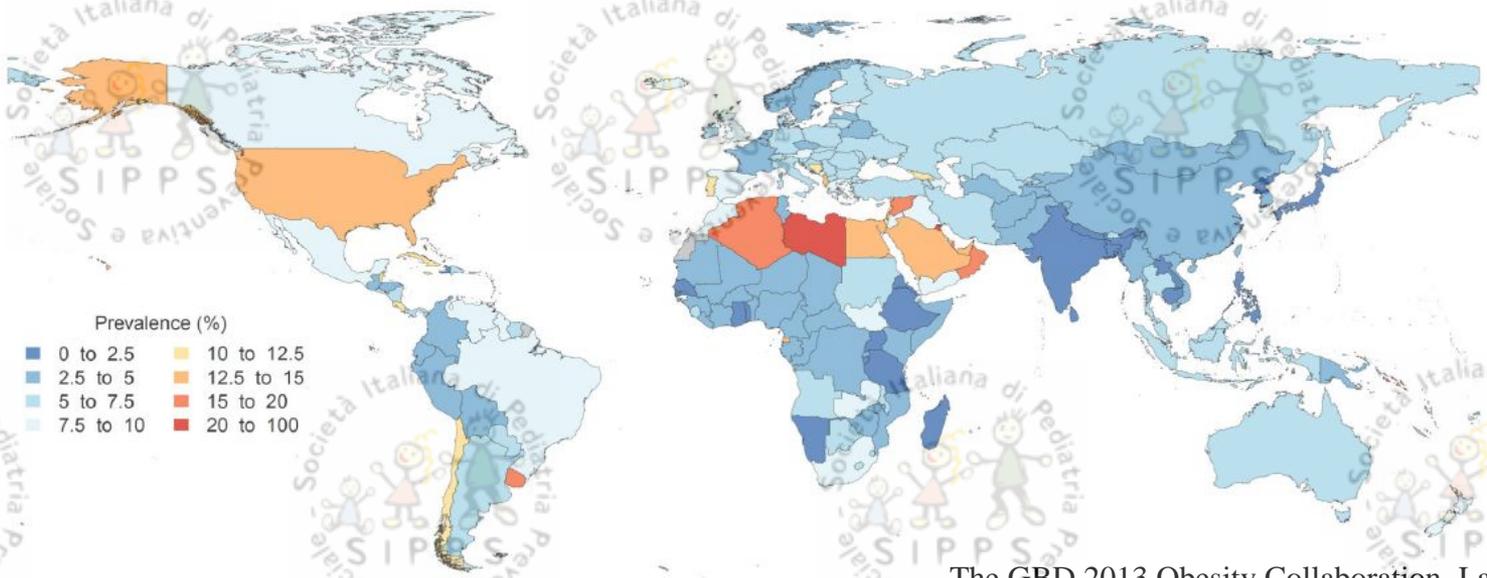


✓ **A causa di obesità:**

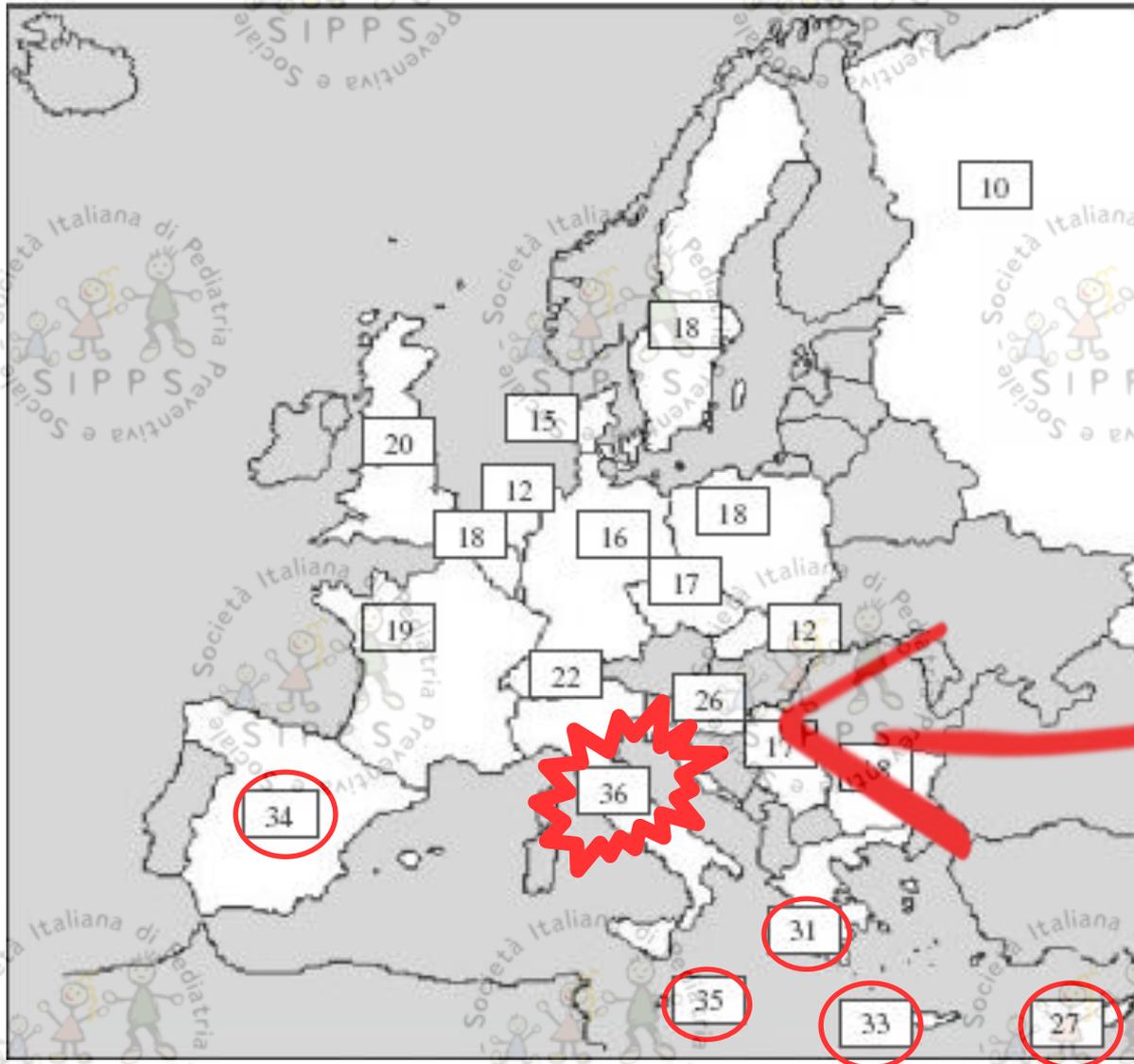
- 3,4 milioni di morti,
- 3,9% anni di vita persi

✓ L'aumento dell'obesità è responsabile di possibili future **diminuzioni dell'aspettativa di vita**

✓ La prevalenza del sovrappeso e dell'obesità è in aumento anche nei bambini e negli adolescenti nei paesi in via di sviluppo



PREVALENZA



La prevalenza dell'obesità infantile è particolarmente elevata nel Sud-Europa e nei Paesi Nord-occidentali, con un picco significativo in

ITALIA.

PREVALENZA

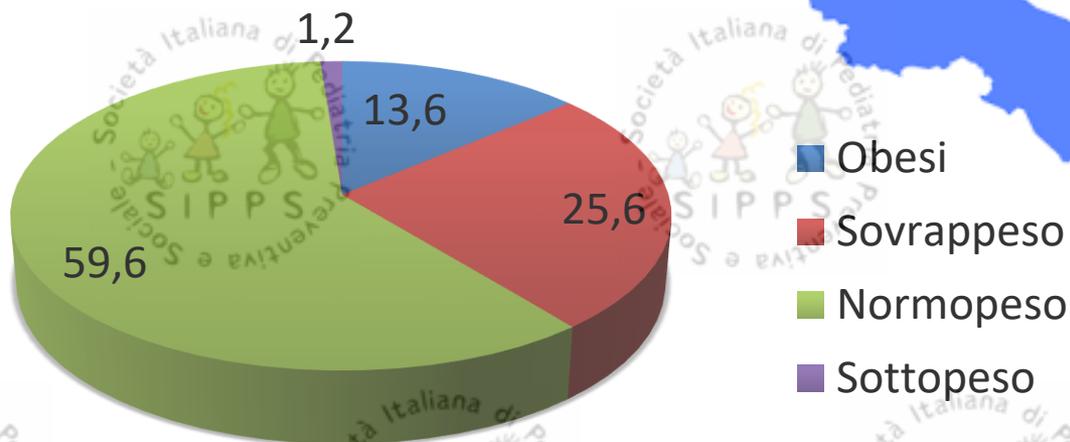


Tale fenomeno risulta particolarmente accentuato nelle regioni meridionali d'Italia tra cui la **PUGLIA**.



Nel 2016 **3** bambini su **10** hanno problemi di sovrappeso/obesità

PREVALENZA



Complessivamente il **39,2%** dei bambini presenta un **eccesso ponderale** che comprende sia **sovrappeso** che **obesità**.

QUALI SONO LE CAUSE?

I meccanismi coinvolti nell'aumento ponderale sono numerosi e diversi fra loro. Tra questi vi sono:

Genetic variation

- Rare single gene defects in which obesity is the specific abnormality, e.g. those related to the leptin signaling pathway

Endocrine disease

- Classically, hypothyroidism, growth hormone deficiency or resistance, and cortisol excess. Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is a consequence of but also possible contributor to obesity.

Central nervous system pathology

- Congenital or acquired hypothalamic abnormalities

Intrauterine exposure to gestational diabetes

Birth weight

- Higher birth weight is associated with increased offspring fat and lean mass. Small-for-gestational age babies who exhibit catch-up growth may be at risk for childhood obesity

BMI rebound

- Early age at BMI rebound is associated with greater risk of obesity

Diet

Energy expenditure

Sleep

- Shorter sleep duration in infancy and childhood associated with childhood obesity risk.

Microbiotal infection

Iatrogenic

- Cranial irradiation or surgery causing hypothalamic damage, Psychotropic medication (olanzapine and risperidone), chemotherapeutics (treatment ALL even without cranial irradiation) have been associated with greater weight gain in children and adolescents.

Ethnic origin

Urban versus rural area of residence

Socioeconomic position

QUALI SONO LE CAUSE?

Nelle nostre aree i meccanismi più frequentemente coinvolti sono:



Alimentazione scorretta

Luogo di residenza

Genitori obesi

Condizione socio-economica/culturale

OBESITÀ

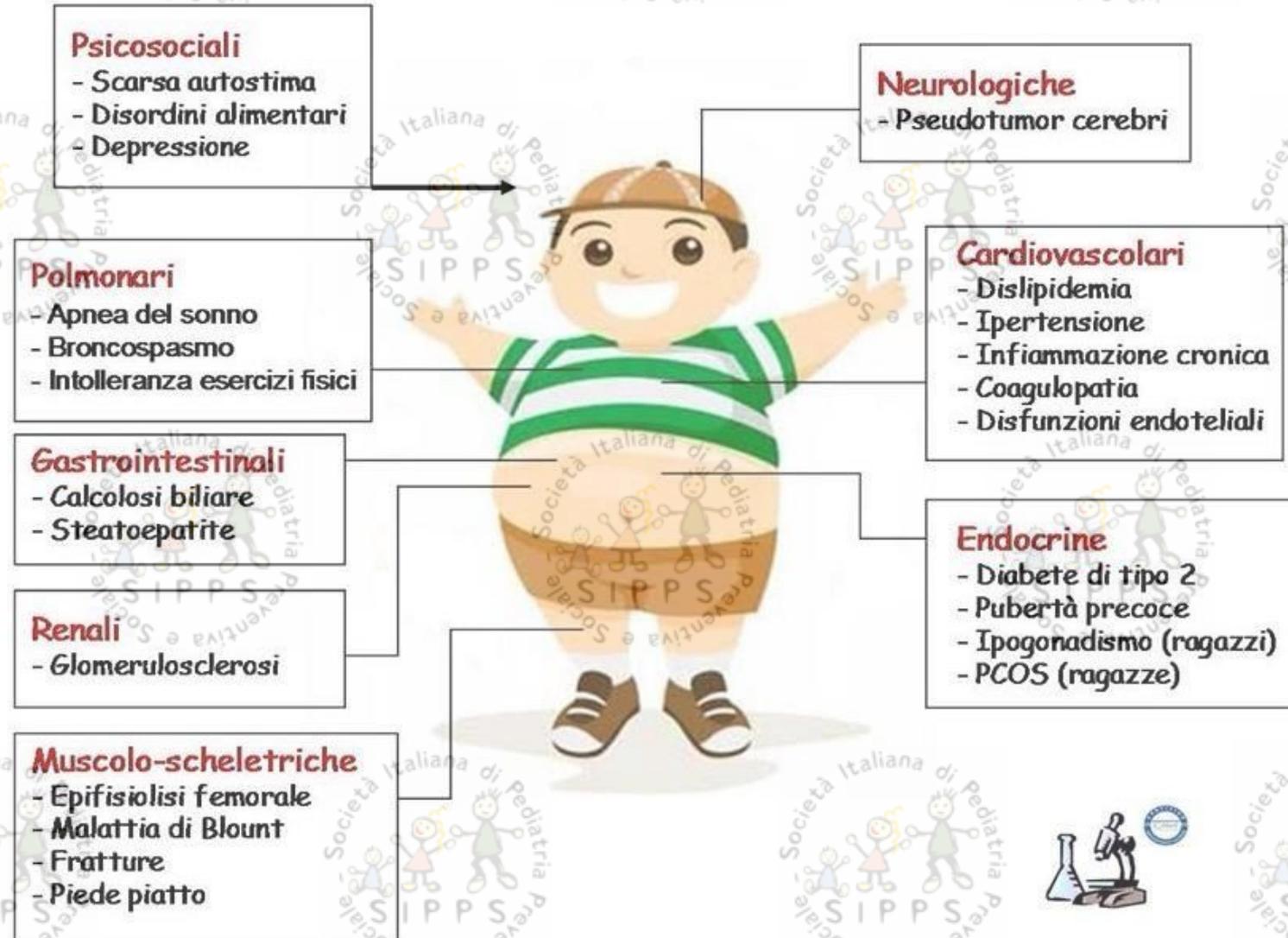
Predisposizione genetica

Scarso esercizio fisico



...E QUALI LE CONSEGUENZE?

L'aumento ponderale ha un forte impatto sull'organismo umano agendo, attraverso vari meccanismi, su tutti gli organi e apparati. Le conseguenze di tale fenomeno sono:



Complicanze dell'obesità infantile



Profilo aterogenico nei bambini obesi

Insulino resistenza

Dislipidemia

HDL ↓
↑ trigliceridi
↑ LDL ossidate
↑ LDL glicate
↑ LDL piccole dense

Pressione Arteriosa

↑ Riassorbimento tubulare Di Na
↑ Attività SNS
↑ Attività sistema renina/angiotensina

Iperglicemia

↑ Ridotta captazione glucosio
↑ Output di glucosio
↑ Inadeguata secrezione beta cellulare

PROFILO

ATEROGENICO



FATTORI DI RISCHIO

I fattori di rischio possono agire a tutte le età



- Waist circumference 90th percentile
- Waist/height ratio >0.5
- Body mass index >90th percentile
- Fasting plasma glucose 86 mg/dL

- Triglycerides >75th percentile
- High-density lipoprotein cholesterol <25th percentile
- Systolic or diastolic blood pressure >75th percentile
- Positive family history for DM or metabolic syndrome

ATEROSCLEROSI

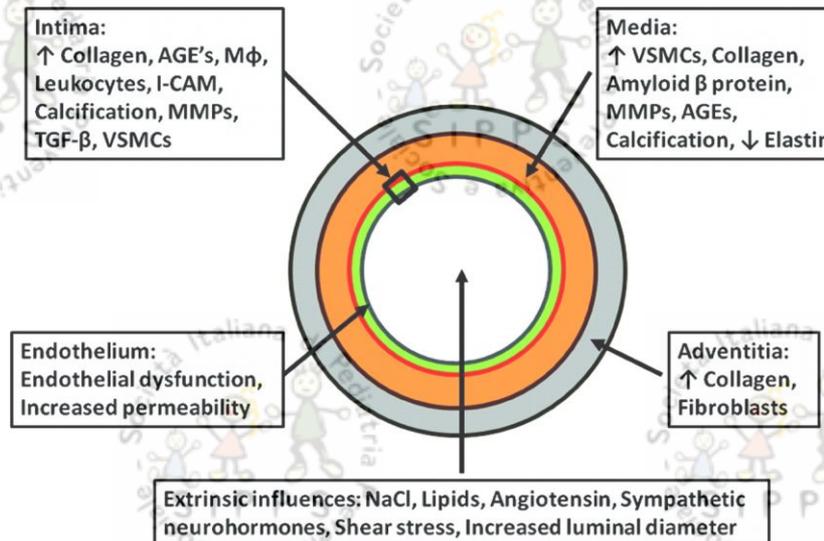
Si sviluppa come processo non uniforme caratterizzato da

arterial stiffening

È dovuto ad un processo fisiopatologico che comprende alterazioni strutturali e funzionali della parete vascolare. L'esposizione a fattori di rischio cardiovascolare promuove la sovrapproduzione del collagene, riduce le quantità di elastina, provocando l'infiltrazione di fibre non organizzate e disfunzionali, di cellule muscolari lisce vascolari nell'intima e elevato tono della muscolatura liscia

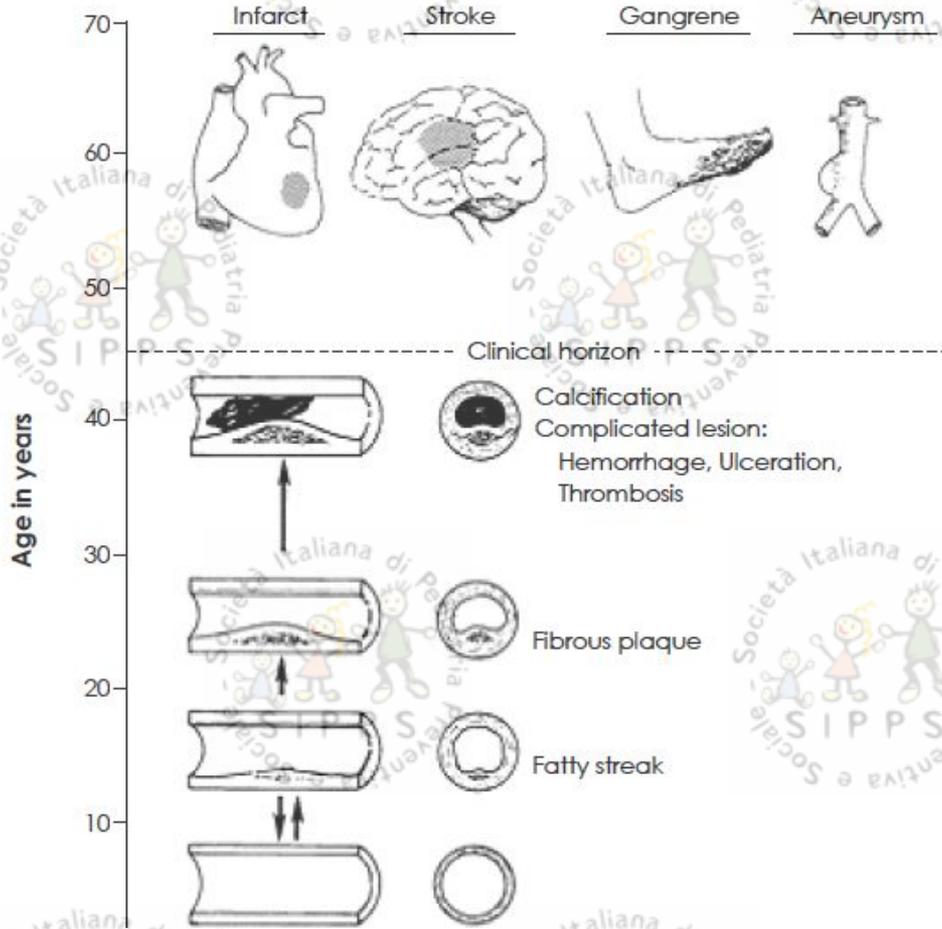
arterial thickening

È caratterizzato da una costante accumulo di molecole infiammatorie, lipidi complessi e fibrina.



Storia Naturale

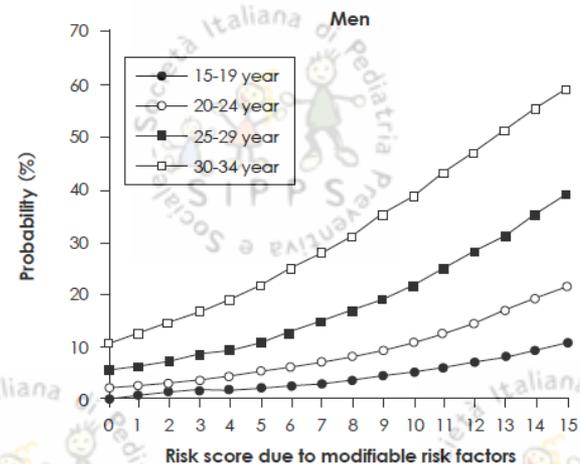
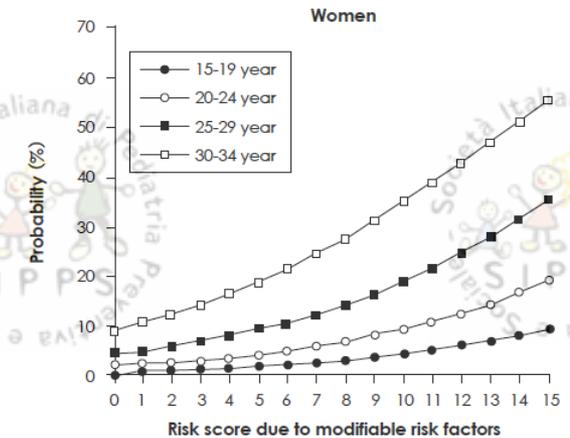
Natural history of atherosclerosis



La **disfunzione endoteliale** è il primo passo nel processo fisiopatogenetico dell'aterosclerosi nei bambini.

Risk Factor	Risk Score	
	Coronary Arteries	AA
Immutable risk factors		
Age, y		
15–19 ^a	0	0
20–24	5	5
25–29	10	10
30–34	15	15
Gender		
Male ^a	0	0
Female	-1	1
Modifiable risk factors		
Non-HDL cholesterol, mg/dL ^b		
<130 ^a	0	0
130–159	2	1
160–189	4	2
190–219	6	3
≥220	8	4
HDL cholesterol, mg/dL ^b		
<40	1	0
40–59 ^a	0	0
≥60	-1	0
Smoking		
Nonsmoker ^a	0	0
Smoker	1	4
Blood pressure		
Normotensive ^a	0	0
Hypertensive	4	3
Obesity (BMI), kg/m ²		
Men		
≤30 ^a	0	0
>30	6	0
Women		
≤30	0	0
>30	0	0
Hyperglycemia (glycohemoglobin), %		
<8 ^{a,b}	0	0
IV ^a	5	3

PDAY risk score



McMahan CA Atherosclerosis. 2007

McMahan CA Pediatrics 2006

Zieske AW Pediatr Pathol Mol Med. 2002

TROMBOSI

**STASI
EMATICA**

**FLUSSO
TURBOLENTO**

ALTERAZIONE DEL FLUSSO

TRIADE DI VIRCHOW

**IPERFUNZIONE
PIASTRINICA
AUMENTO FVII
AUMENTO FBR,
PAI-1 ecc**

IPERCOAGULAZIONE

**ALTERAZIONE DELLA
PARETE VASCOLARE**

**DANNO
ENDOTELIALE
E PLACCHE
ATEROSCLERO
TICHE**

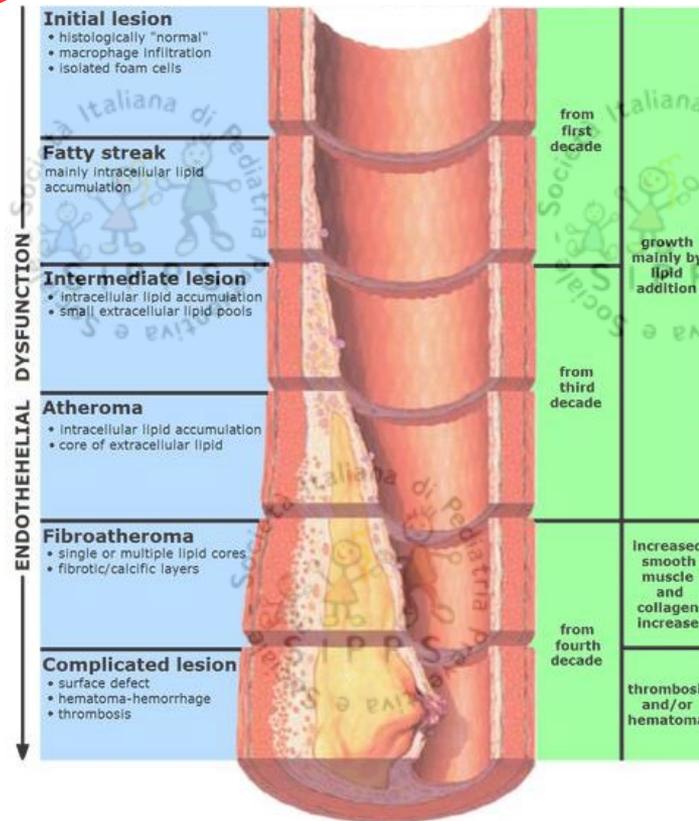
TROMBOFILIA

DANNO ENDOTELIALE

L'eccesso di tessuto adiposo si associa all'aumento della concentrazione plasmatica di colesterolo **LDL** e alla riduzione della concentrazione di **HDL**. Le LDL in eccesso aderiscono facilmente alla superficie endoteliale ove possono subire fenomeni di ossidazione e glicosilazione.

Il **TNF α** , prodotto in eccesso dal tessuto adiposo, agisce favorendo l'espressione di **ET-1** a livello endoteliale con conseguente adesione di cellule macrofagiche.

IL-6 stimola la produzione epatica di **PCR** che agisce inibendo l'attività dell'ossido-nitrico sintetasi, con conseguente aumento del tono vascolare, e favorendo l'adesione di cellule macrofagiche a livello endoteliale.



Le cellule macrofagiche fagocitano le LDL, dando luogo all'origine delle strie lipidiche che diverranno placche aterosclerotiche, e producono ulteriori citochine infiammatorie che sosterranno e favoriranno il processo aterosclerotico. Compare quindi il danno endoteliale.

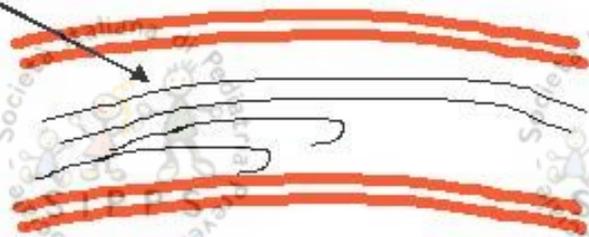
DANNO ENDOTELIALE

L'endotelio, danneggiato dai meccanismi prima detti, perde le sue fondamentali funzioni tra cui la capacità di produrre ossido nitrico con conseguente aumento delle resistenze vascolari, aumento della pressione arteriosa e dello stress di parete.



DISFUNZIONE ENDOTELIALE

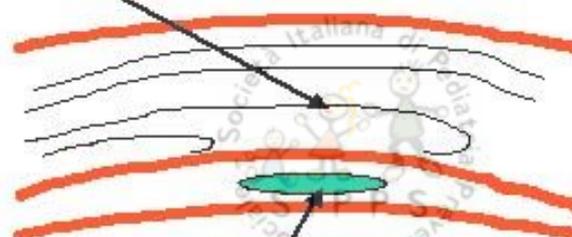
Laminar flow



Regions with low shear stress

- ↓ eNOS
- ↓ endothelial repair
- ↓ Cytoskeletal alignment in direction of flow

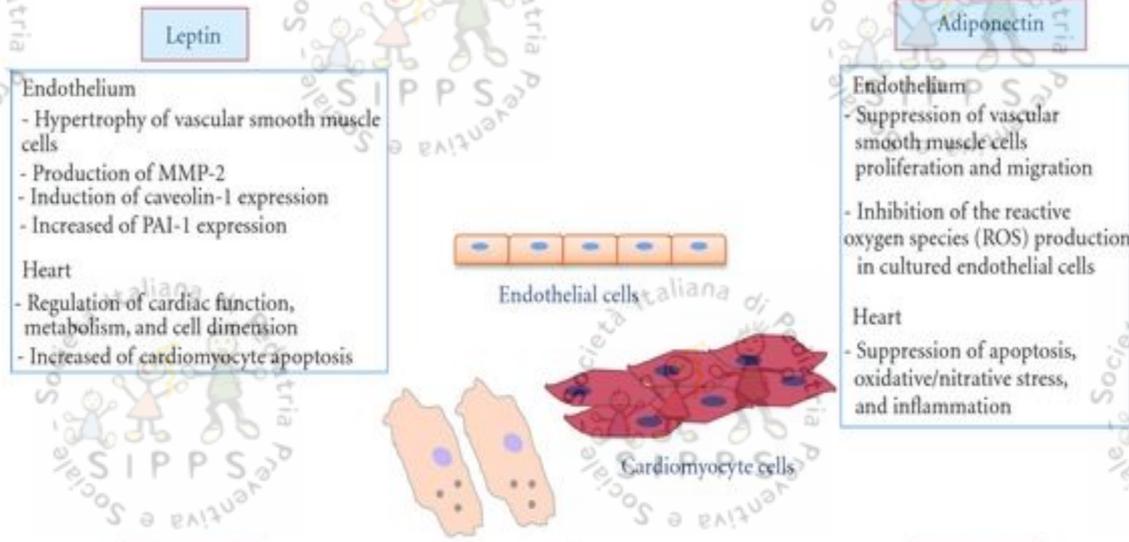
Disturbed flow



Atherosclerotic plaque

- ↑ Inflammation
- ↑ Reactive oxygen species
- ↑ Permeability

DANNO ENDOTELIALE E ADIPONECTINA



Al contrario della leptina, in corso di obesità si riduce la produzione di **adiponectina**.

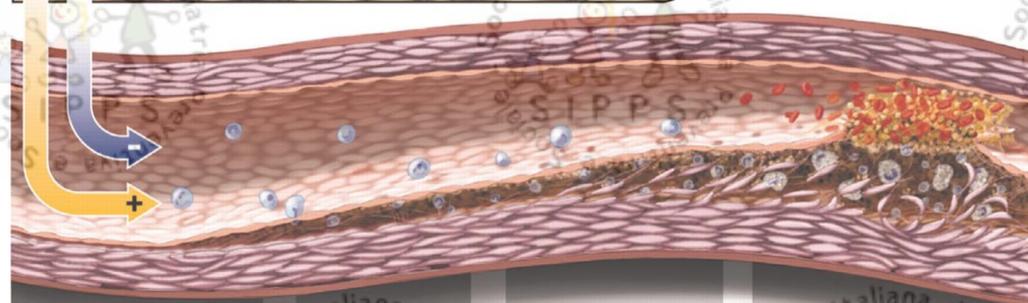
Quest'ultima agisce aumentando la sintesi di ossido nitrico, riducendo la proliferazione delle cellule muscolari lisce e riducendo l'adesione dei macrofagi all'endotelio.

Quest'azione protettiva dell'adiponectina non è stata ancora pienamente dimostrata in età pediatrica ma recenti evidenze sembrano dare conferma a tale teoria.

Aggoun Y: Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Pediatr Res.*, 2007;61:653-659.

Giordano et Al: Endothelial and metabolic function interactions in overweight/obese children: the role of high-molecular weight adiponectin *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*.

ADIPOKINES:



Endothelial Dysfunction

- ↓ NO
- ↑ ET-1
- ↑ AT_{II}
- ↑ oxLDL

Initiation

- ↑ ICAM-1
- ↑ VCAM-1
- ↑ MCP-1
- ↑ CD40/CD40L
- ↑ Leukocyte Adhesion and Transmigration

Progression & Lesion Expansion

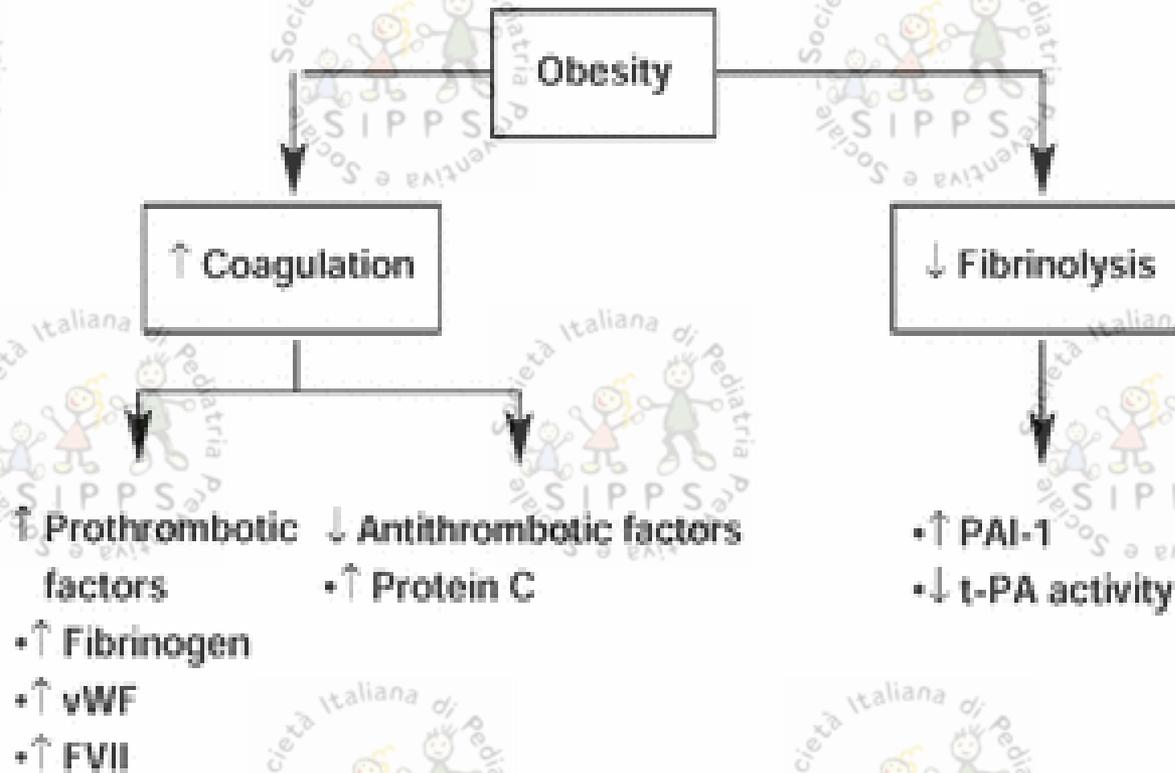
- ↑ Foam Cell Formation
- ↑ SMC Proliferation and Migration
- Expansion of Lesion

Destabilization and Rupture

- Platelet Adhesion
- ↑ MMP Activity
- ↑ EC and SMC Apoptosis
- ↑ Platelet Adhesion
- ↑ Thrombosis

ALTERAZIONI COAGULATIVE

Anche il sistema dell'emostasi secondaria subisce notevoli cambiamenti in presenza di obesità. I bambini obesi presentano elevati livelli di **fibrinogeno** e alte concentrazioni di **PAI-1**(inibitore della fibrinolisi). Ciò si traduce in uno sbilanciamento dell'equilibrio emostatico con tendenza alla coagulazione.



Metabolic, inflammatory, endothelial and haemostatic markers in a group of Italian obese children and adolescents

	Obese children	Control subjects	<i>p</i> Value
TNF- α (pg/ml)	3.1 (0.2–12.7)	2 (0.5–9)	0.031
CRP (mg/L)	3.2 (1.2–14)	1.9 (0.5–4.2)	<0.001
vWFAg (%)	81.1 (50–122.1)	62.9 (50–100.1)	0.02
TAT (μ g/L)	15.5 (3.6–70.9)	7 (2–10)	<0.0001
D-Dimers (ng/ml)	403.3 (120.5–1278.8) ^a	249.9 (181.4–500)	0.0037
Fibrinogen (mg/dl)	243.2 (97.4–351)	176.1 (79.7–306.5)	<0.0001
PAI-1 (ng/ml)	41.3 (10.1–90)	28.2 (11.3–45)	0.017

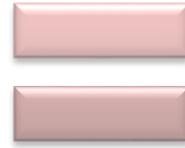
Our results confirm that **childhood obesity** is associated to a **haemostatic derangement** characterised by inflammatory state, early endothelial dysfunction and increased thrombin generation.

RISCHIO TROMBOTICO NEI BAMBINI OBESI

**DANNO
ENDOTELIALE**



**ALTERAZIONI
DELL'EMOSTASI**



TROMBOSI

- AUMENTO LDL
- RIDUZIONE HDL
- RIDUZIONE OSSIDO NITRICO
- INSULINO-RESISTENZA
- AUMENTO PRESSIONE ARTERIOSA
- STATO INFIAMMATORIO
- AUMENTO LEPTINA
- RIDUZIONE ADIPONECTINA

- IPERAGGREGAZIONE PIASTRINICA
- AUMENTO PAI-1
- AUMENTO vWF
- RIDUZIONE SENSIBILITÀ APC
- RIDUZIONE t-PA
- AUMENTO FVII
- AUMENTO FVIII
- AUMENTO FBR
- AUMENTO TF



VALUTAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE E TROMBOTICO

VALUTAZIONE CLINICA

- BMI
- CIRCONFERENZA ADDOME
- WHR
- PRESSIONE ARTERIOSA

INDAGINI DI LABORATORIO

- Col. Tot, LDL, HDL, trigliceridi
- Glicemia, Insulina, HOMA-IR
- vWFAg, D-dimeri, TAT, PAI-1, Fibrinogeno
- Leptina, Adiponectina, Endotelina-1
- PCR, TNF- α

INDAGINI STRUMENTALI

- APAO
- FMD
- C-IMT

Indagini cliniche-BMI

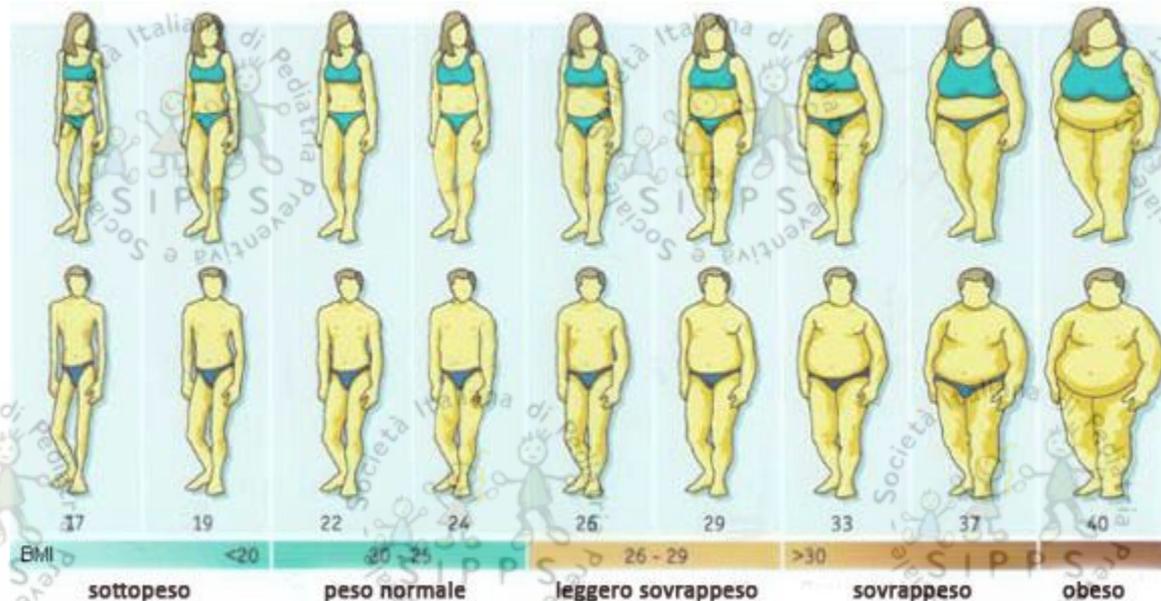
(INDICE DI MASSA CORPOREA)

INDICE PIÙ ACCREDITATO PER CLASSIFICARE LA COSTITUZIONE DELL'INDIVIDUO



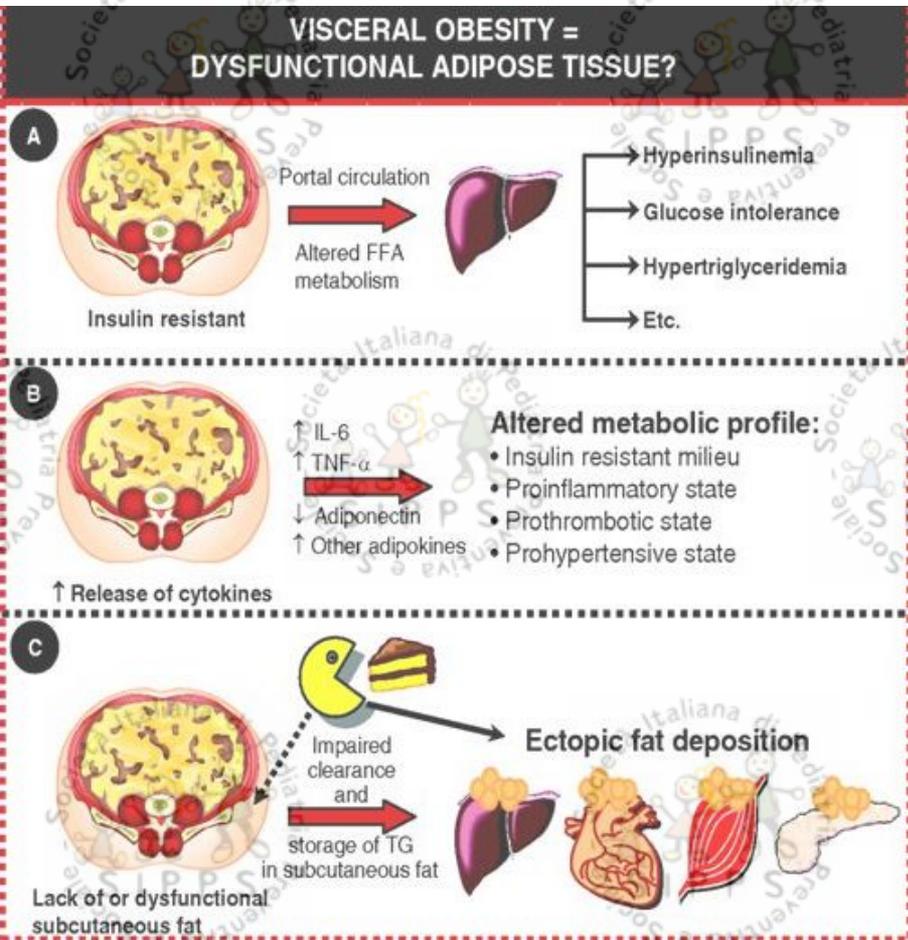
$$\text{BMI} = \frac{\text{peso (Kg)}}{\text{quadrato dell'altezza (metri)}}$$

Utile per valutare la composizione corporea, poco utile nel predire il rischio cardiovascolare.



Circonferenza Addome

Indicatore di adiposità viscerale. Utile nel valutare la presenza di obesità e aumento del rischio cardiovascolare.



UN VALORE DI CIRCONFERENZA ADDOME SUPERIORE AL 90° PERCENTILE È INDICATIVO DI ELEVATO RISCHIO CARDIOVASCOLARE



Waist-to-height ratio (WHR)

CIRCONFERENZA VITA (cm)/ALTEZZA (cm)



Migliore indicatore clinico nella valutazione di fattori di rischio cardiovascolare e trombotico. Esso correla con gli indici di danno endoteliale e di ipercoagulabilità del sangue.

**WHR > 0,5 INDICA ELEVATO
RISCHIO CARDIOVASCOLARE IN
ADULTI E BAMBINI**



Indagini laboratoristiche

LDL \geq 95° percentile
HDL \leq 5° percentile
trigliceridi \geq 95° percentile

→ dislipidemia

HOMA-IR = $\frac{\text{Glicemia a digiuno (mg/dl)} \times \text{Insulinemia a digiuno (mUI/mL)}}{405}$

HOMA-IR \geq 2,5

→ Insulino-resistenza

↑ Leptina
↓ Adiponectina
↑ Endotelina-1
↑ TNF α
↑ PCR

→ Stato infiammatorio

Eccesso di tessuto adiposo e iperproduzione endocrina

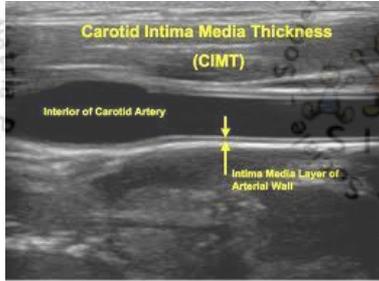
↑ vWFAg

↑ D-dimeri
↑ TAT
↑ PAI-1
↑ Fibrinogeno

DANNO ENDOTELIALE

IPERCOAGULAZIONE

Indagini strumentali

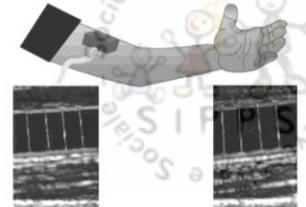


C-IMT (common carotid intima-media thickness)

Lo spessore intima-media dell'arteria carotide comune rappresenta un ottimo indicatore di rischio cardiovascolare in quanto il suo incremento è precoce indicatore di comparsa di placche aterosclerotiche.

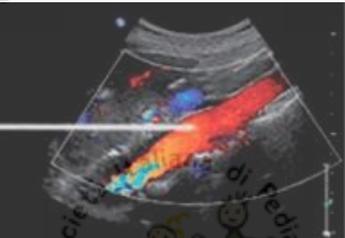
FMD (flow-mediated vasodilation) dell'arteria brachiale

L'FMD dell'arteria brachiale è un'indagine non invasiva che permette di valutare la capacità dell'endotelio di rispondere agli stimoli ipossici attraverso una vasodilatazione compensatoria. Esso consiste nel valutare il diametro dell'arteria brachiale prima e dopo aver applicato uno stimolo pressorio a livello del braccio, rappresentato dal gonfiaggio di un bracciale di sfignomanometro. Il ridursi dell'FMD indica la presenza di disfunzione endoteliale.



APAO (antero-posterior abdominal aorta diameter)

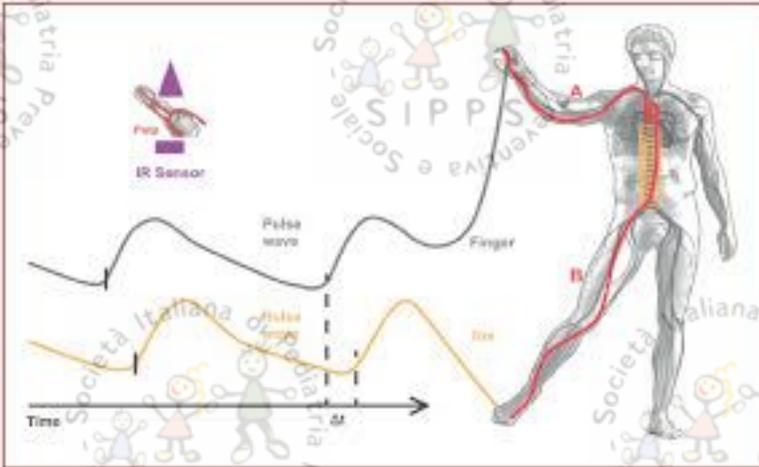
Il diametro antero-posteriore dell'aorta addominale rappresenta il più efficace indicatore di rischio cardiovascolare in età pediatrica e adulta. Il suo aumento è strettamente correlato al WHR e agli altri indicatori di rischio.



Indagini strumentali

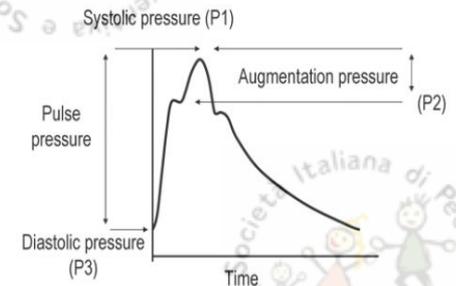
PWV (pulse wave velocity)

L'uso della velocità dell'onda sfigmica o di polso (pulse wave velocity, PWV) come misura della rigidità di un'arteria si basa sulla nozione che con l'aumento della rigidità di un'arteria aumenta la velocità di trasmissione dell'onda sfigmica. La misurazione della velocità dell'onda sfigmica è un importante indicatore di arteriosclerosi sub-clinica



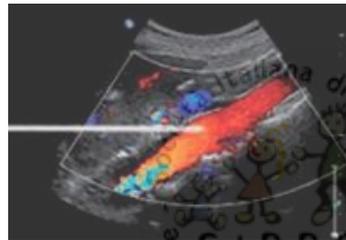
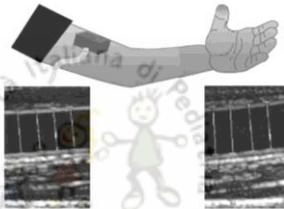
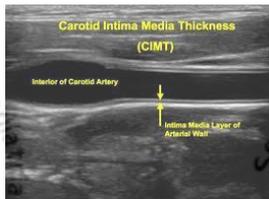
AUGMENTATION INDEX (AIX@75)

E' definito come la differenza tra il secondo e il primo picco sistolico, espresso come la percentuale della pressione pulsatoria. l'Aix potrebbe essere un marker molto sensibile della stiffness arteriosa e del rischio negli individui più giovani



Morphological and functional vascular changes induced by childhood obesity

- 93 bambini obesi/sovrappeso
- Sottoposti a misurazione parametri antropometrici
esami ematochimici, cIMT, FMD, APAO,



BMI correla con indici di flogosi (PCR $p < 0,05$ e VES $p < 0,001$) e con i parametri endoteliali (cIMT e FMD $p < 0,05$, APAO $p < 0,001$).

I bambini sovrappeso/obesi presentano disfunzioni endoteliali iniziale associati a danni vascolari, ovvero il primo step dello sviluppo di aterosclerosi.

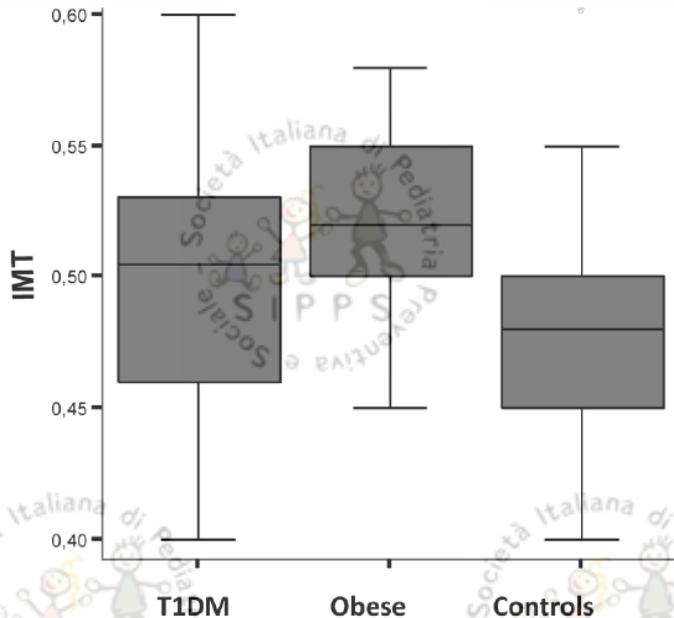
Risk Factors for Subclinical Atherosclerosis in Diabetic and Obese Children

71 pazienti arruolati

26 pazienti diabete tipo I

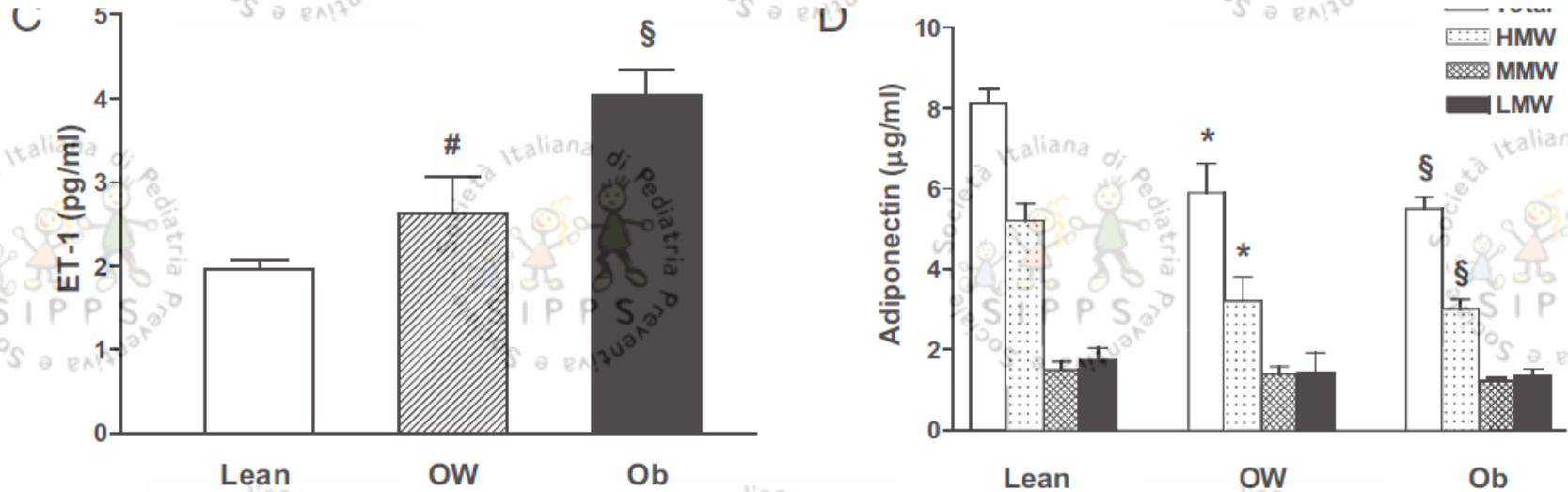
24 obesi

21 controlli



- Diabetici e obesi hanno mostrato valori medi di **cIMT** più elevati rispetto ai controlli sani ($p < 0,005$).
- In soggetti obesi ($p < 0.03$) è stata riscontrata una correlazione positiva tra i **livelli di insulina** (basale e dopo il carico orale di glucosio) e **cIMT**.
- I livelli di **colesterolo ad alta densità** rappresentano un fattore protettivo per il cIMT negli obesi.

Elevated Endothelin-1 (ET-1) Levels May Contribute to Hypoadiponectinemia in Childhood Obesity



ET-1-mediated inhibition of Ad synthesis may provide a possible explanation for hypoadiponectinemia in pediatric obesity and contribute to the development of cardiovascular complications.

Endothelial and Metabolic Function Interactions in Overweight/Obese Children:

The Role of High-Molecular Weight Adiponectin

35 bambini sovrappeso/obesi

BMI
HOMA_{IR}
Parametri metabolici e coagulazione
(adiponectina, fibrinogeno, adiponectina HMW, endotelin-1, fattore vonWillebrand)
FMD
cIMT
APAO



Model 1 (R ² : 0.596)	Coefficient	Standard error	P
APAO			
Age (years)	0.029	0.008	0.001
Fasting glucose (mg/dl)	-0.013	0.004	0.002
HMW (μg/ml)	-0.065	0.018	0.001
HOMA _{IR}	0.038	0.015	0.016

L'adiponectina ad alto peso molecolare è associata a rischio cardiovascolare nei bambini obesi

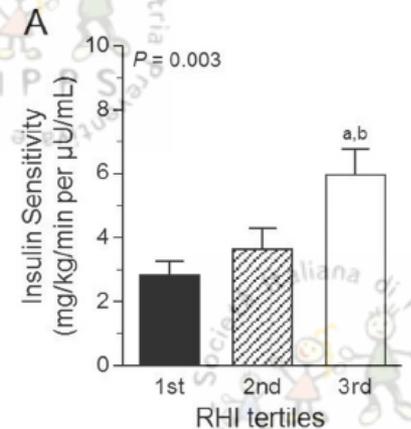
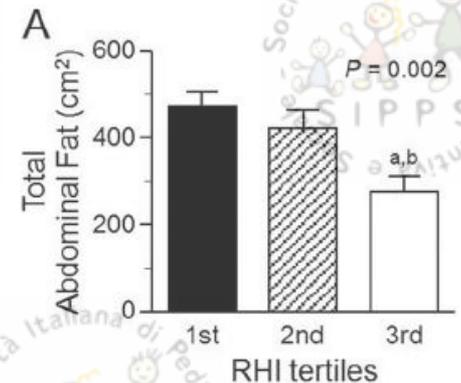
Endothelial Function in Youth: A Biomarker Modulated by Adiposity-Related Insulin Resistance

81 adolescenti: 21 peso normale,
25 sovrappeso normale tolleranza glucosio
19 sovrappeso con alterazione del glucosio
16 con diabete mellito di tipo 2

La valutazione della funzione endoteliale è stata valutata tramite la valutazione della peripheral arterial tonometry utilizzando **EndoPAT** (metodo non invasivo per valutare la funzionalità endoteliale)

Il “reactive hyperemia index” (RHI) è un indice che correla con il flusso sanguigno coronarico in risposta all'acetilcolina

L'obesità infantile, in particolare l'adiposità addominale, è associata a disfunzioni endoteliali (RHI e da Aix superiore). La resistenza all'insulina sembra mediare questa relazione.



Arterial Stiffness, Thickness and Association to Suitable Novel Markers of Risk at the Origin of Cardiovascular Disease in Obese Children

123 bb e adolescenti obesi

Esami ematochimici (E-selectin, soluble-intercellular-adhesion-molecule1, ICAM1, chemerin, fatty-acid-binding protein 4, sCD36, lipopolysaccharides_LPS, oxLDL, fetuin)

Pulse wave velocity (PWV)

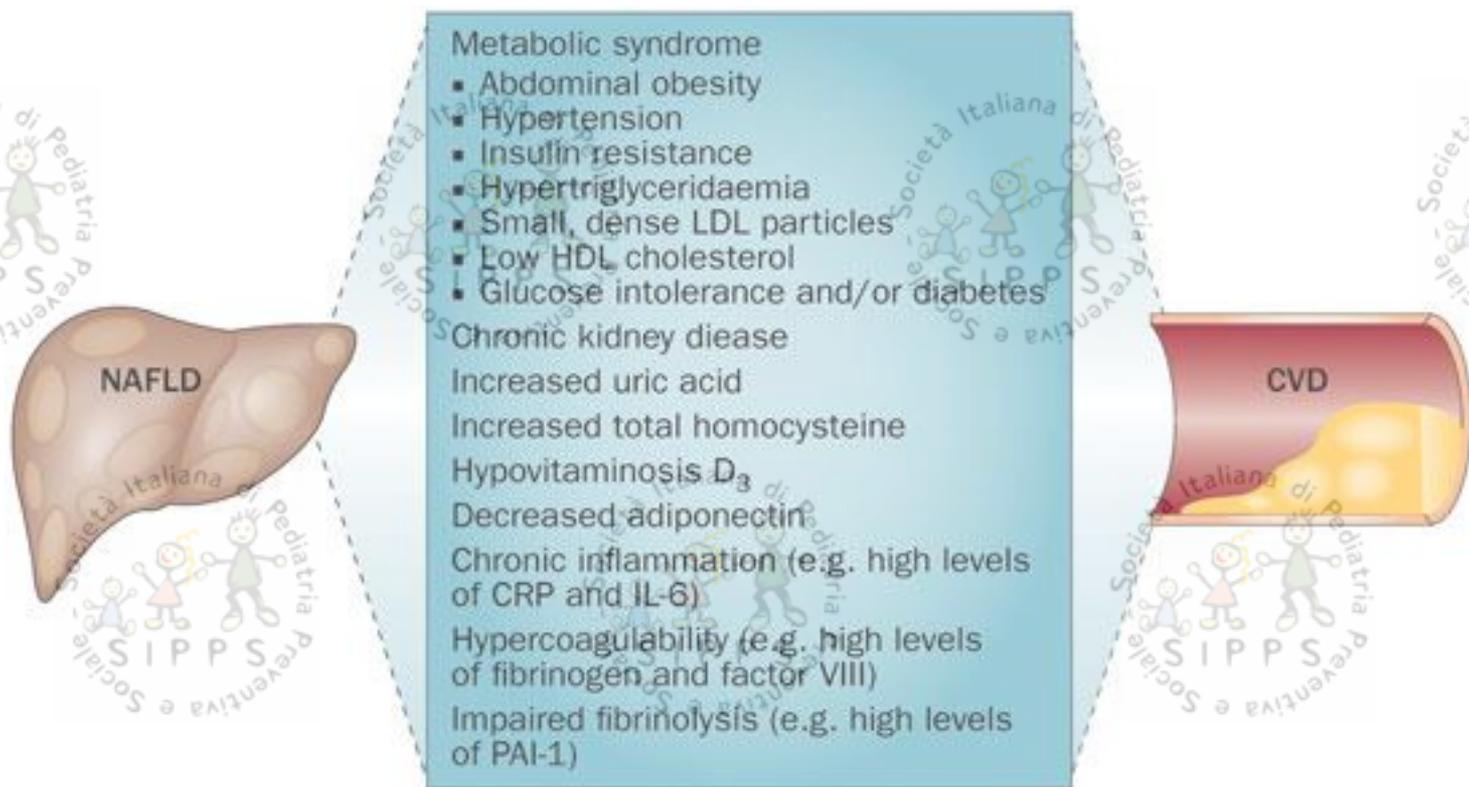
Augmentation index (AIX@75)

Intima-media-thickness

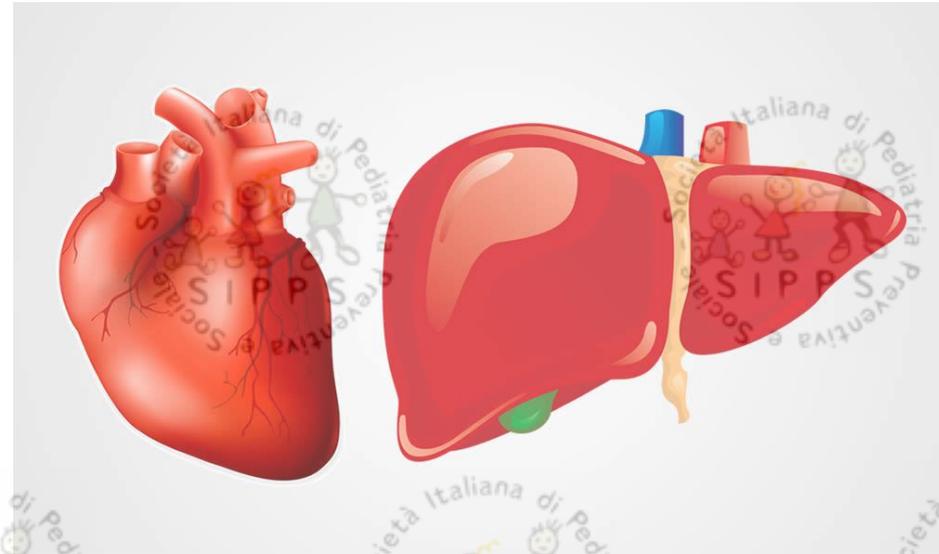
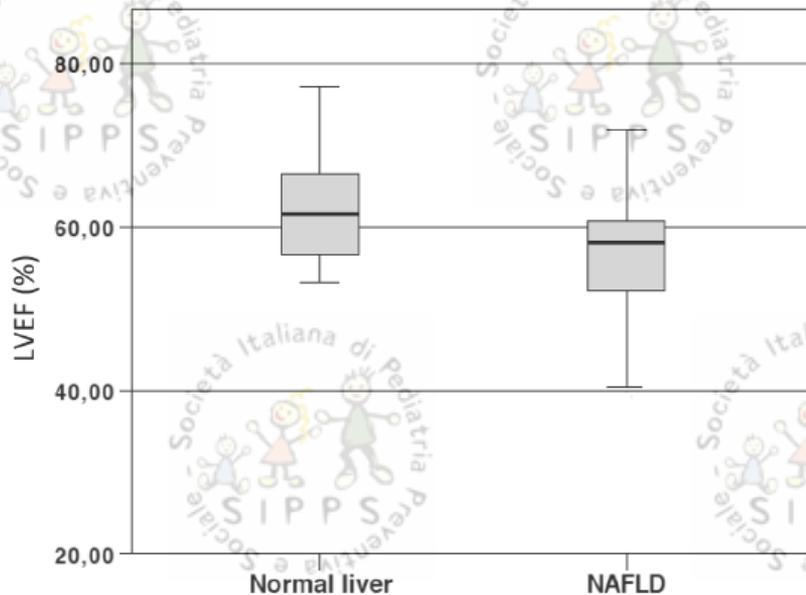
	Whole sample (N=123)		
	PWV	Aix@75	mIMT
Age (years)	0.192*	-	-
BMI z-score	0.431***	-	-
Uric acid (mg/ dl)	0.191*	-	-
Total Cholesterol (mg/ dl)	-	0.216*	-
LDL-cholesterol (mg/ dl)	-	0.222*	-
HDL/TG	-	0.195*	-
Non HDL-Cholesterol (mg/ dl)	-	-	-
LPS(EU/ml)	-	0.242*	-
oxLDL (µg/ml)	-	0.238**	0.265**
sCD36 (a.u.)	-	0.184*	0.278*

I pazienti con anomalie metaboliche (MetS) avevano un PWV superiore ($p < 0,05$) rispetto ai coetanei senza. OxLDL, sCD36 e LPS sono stati correlati a AIX @ 75 e / o IMT

The Association between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk in Children



Non-alcoholic fatty liver disease is associated with early left ventricular dysfunction in childhood acute lymphoblastic leukaemia survivors



Childhood ALL survivors had higher prevalence of NAFLD than healthy controls, which is associated with early left ventricular impairment. In the case of fatty liver, a comprehensive heart evaluation is mandatory.



Il bambino ad alto rischio

- ❖ Circonferenza vita >90° percentile
- ❖ BMI suggestivo di obesità
- ❖ WHR > 0,5
- ❖ Iperensione (pressione sistolica e/o diastolica >95° percentile)
- ❖ Insulinoresistenza (alterata glicemia a digiuno >100mg/dl; HOMA-IR>2,5)
- ❖ Dislipidemia (LDL>95° percentile, HDL<5°percentile, trigliceridi>95°percentile)
- ❖ Ipercoagulabilità (↑D-dimeri, ↑TAT, ↑fibrinogeno, ↑vWFAg)
- ❖ Storia familiare positiva per eventi trombotici e presenza di trombofilia



PREVENZIONE

Ridurre il rischio trombotico

=

Prevenire la comparsa di obesità



PRIMARIA= SANA ALIMENTAZIONE E ATTIVITÀ FISICA

SECONDARIA= SOGGETTI A RISCHIO DI OBESITÀ

TERZIARIA= PREVENIRE LE COMPLICANZE DELL'OBESITÀ



Prevenzione primaria



Prevenzione Secondaria

- Moderata restrizione calorica (per ottenere una perdita del 5-10% del peso corporeo nel primo anno)



- Moderato aumento dell'attività fisica

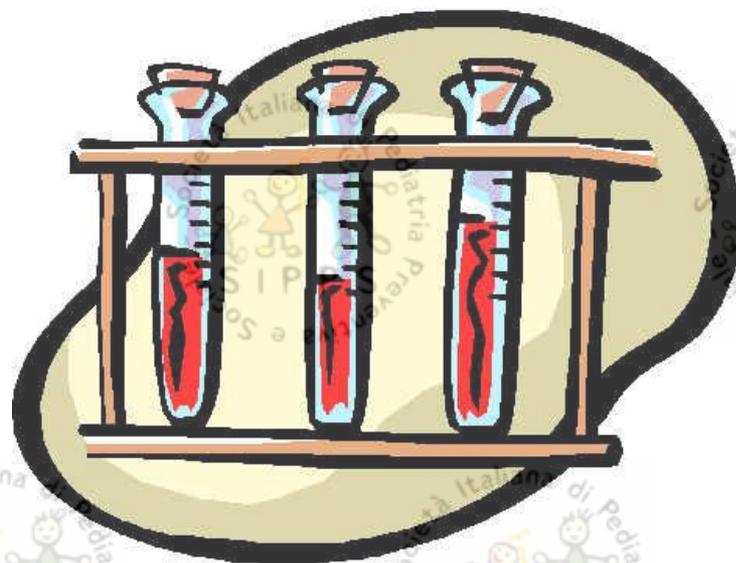


- Cambiamento nella composizione della dieta



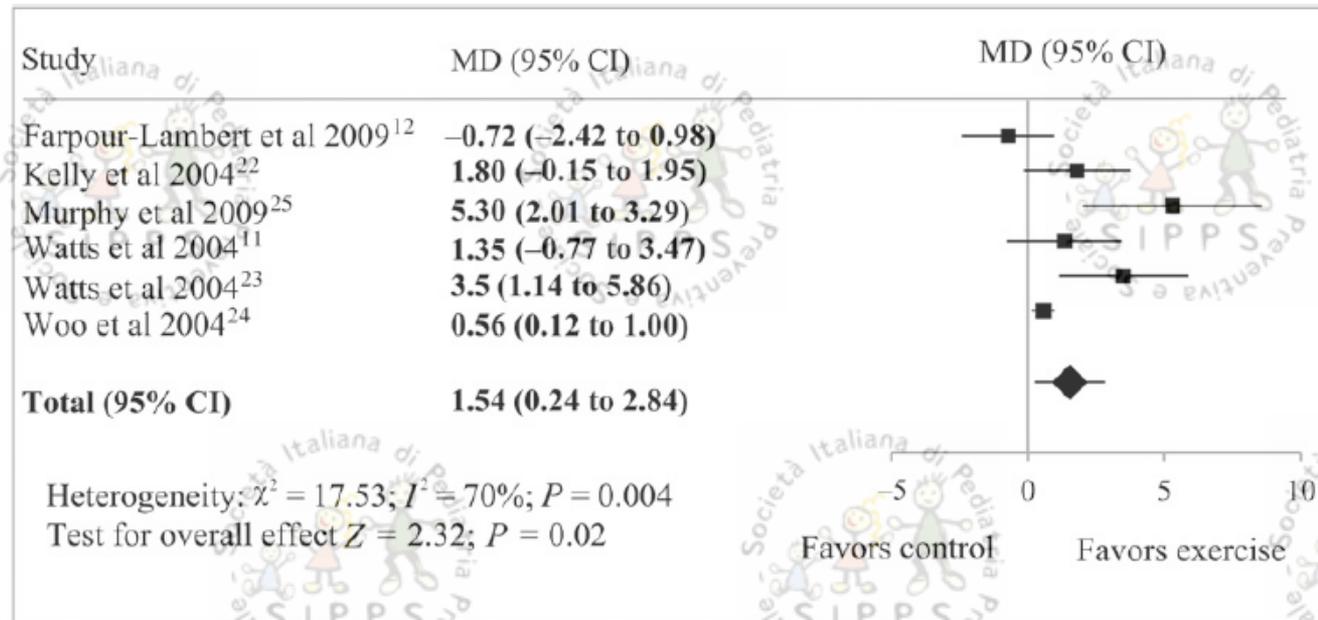
Prevenzione terziaria

Prevenire la comparsa di complicanze attraverso la valutazione clinica e laboratoristica del rischio.



Exercise and Vascular Function in Child Obesity: A Meta-Analysis

Katrin A. Dias, BExSS^a, Daniel J. Green, PhD^{b,d}, Charlotte B. Ingul, PhD^c, Toby G. Pavey, PhD^a, Jeff S. Coombes, PhD^a



L'attività fisica migliora la funzionalità vascolare nei bambini in sovrappeso e obesi, come indicato dalla FMD migliorata.

Conclusione

I bambini in sovrappeso ed obesi presentano un rischio cardiovascolare e trombotico nettamente maggiore rispetto ai coetanei normopeso.

Piccoli cambiamenti nella dieta e nello stile di vita sono capaci di modificare profondamente tale rischio, migliorando la qualità di vita attuale e le prospettive future del bambino.

You Can Help



Child Obesity!

