

Documento del Gruppo di Lavoro SIPREC



**SIPREC**  
società italiana  
per la prevenzione  
cardiovascolare

LA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE  
NEL BAMBINO E NELL'ADOLESCENTE  
*Ruolo della colesterolemia*

**Coordinamento Scientifico**

Ornella Guardamagna

**Comitato di Esperti**

Andrea Bartuli, Angelika Mohn, Basilio Malamisura,  
Claudio Maffeis, Francesca Abello, Francesco Martino,  
Lorenzo Iughetti, Mariella Valenzise



### Consiglio Direttivo

Bruno TRIMARCO      *Presidente*  
Massimo VOLPE      *Past President*  
Gaetano CREPALDI      *Presidente Onorario*

Maurizio Averna  
Angelo Avogaro  
Paolo Bellotti  
Claudio Borghi  
Graziella Bruno  
Francesco Cosentino  
Cristina Giannattasio  
Ornella Guardamagna  
Maria Grazia Modena  
Pietro Amedeo Modesti  
Giulio Nati  
Roberto Volpe

---



# LA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE NEL BAMBINO E NELL'ADOLESCENTE

## *Ruolo della colesterolemia*

### Coordinamento Scientifico

---

Ornella Guardamagna *Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza,  
Università di Torino*

### Comitato di Esperti

---

Andrea Bartuli *Ospedale Pediatrico Bambin Gesù, Roma*  
Angelika Mohn *Clinica Pediatrica, Università di Chieti*  
Basilio Malamisura *Dipartimento di Pediatria, Università Federico II di Napoli*  
Claudio Maffeis *Università di Verona*  
Francesca Abello *Dipartimento di Pediatria, Università di Torino*  
Francesco Martino *Dipartimento di Pediatria, Università la Sapienza, Roma*  
Lorenzo Iughetti *Università di Modena e Reggio Emilia*  
Mariella Valenzise *Dipartimento di Pediatria, Università di Messina*

### Hanno contribuito alla stesura del documento

---

Paola Cagliero *Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza,  
Università di Torino*  
Patrizia Bruzzi *Dipartimento Materno-infantile, Università di Modena  
e Reggio Emilia*  
Tommaso de Giorgis *Clinica Pediatrica, Università di Chieti*  
Valentina Bruno *Dipartimento di Pediatria, Università Federico II di Napoli*

---

---

# Indice

Prefazione .....	pag.	?
Introduzione .....	pag.	5
Fattori di rischio cardiovascolari e prevenzione primordiale .....	pag.	8
Ipercolesterolemia .....	pag.	11
Forme primitive .....	pag.	11
Screening dell'ipercolesterolemia .....	pag.	17
Forme secondarie .....	pag.	24
Terapia .....	pag.	30
1. Stile di vita .....	pag.	30
• Alimentazione .....	pag.	30
• Attività motoria e Sportiva .....	pag.	37
2. Nutraceutica .....	pag.	41
• Integratori alimentari .....	pag.	42
3. Farmaci .....	pag.	48
• Ipocolesterolemizzanti .....	pag.	48
4. LDL aferesi .....	pag.	54
Quesiti .....	pag.	57

---

## Introduzione

Le malattie cardiovascolari (MCV) costituiscono la più frequente causa di morbilità e mortalità nei paesi industrializzati (Stati Uniti e la maggior parte dell'Europa). In Italia incidono per oltre il 42% della mortalità (44% nel sesso femminile e 38% nel sesso maschile; dati ISTAT 2007) e rappresentano la principale conseguenza dell'aterosclerosi, processo cronico-degenerativo che, come dimostrato da importanti studi, ha le sue origini in età pediatrica, sin dalla vita intrauterina. È dimostrato, infatti, come l'ipercolesterolemia materna durante la gravidanza possa influenzare la progressione delle lesioni aterosclerotiche in età pediatrica (1).

Numerosi studi epidemiologici longitudinali hanno consentito di individuare importanti fattori di rischio per MCV, alcuni dei quali modificabili (iperlipemia, ipertensione, fumo ecc.), altri non modificabili (età, familiarità per eventi ischemici precoci, sesso). È stato inoltre osservato che diabete mellito, sedentarietà, sovrappeso possono rivestire un ruolo importante nel determinismo della MCV. Il Framingham Heart Study è stato il primo studio longitudinale di popolazione che ha consentito di osservare l'andamento di eventi cardiovascolari in rapporto a numerose variabili e di evidenziare, dopo 10 anni di follow-up, molteplici fattori di rischio direttamente correlati all'insorgenza di eventi critici (2). Altri studi, tra cui il Bogalusa Heart Study, il Muscatine Study, il Cardiovascular risk in Young Finns Study, il Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA), hanno dimostrato che la dislipidemia si esprime già in età pediatrica, che esiste un "tracking" della colesterolemia dall'età pediatrica a quella adulta, che fattori di rischio presentano aggregazione familiare ed infine che obesità ed ipercolesterolemia sono predittivi di danno vascolare già nei giovani adulti (3-12). In una recente review, Ross ha inoltre sottolineato la natura infiammatoria delle strie lipidiche in età evolutiva (13).

La presenza di fattori di rischio per MCV può favorire l'insorgenza di danno endoteliale, inizialmente funzionale (disfunzione endoteliale) con attenuazione della capacità protettiva dell'endotelio vasale, comparsa di attività pro-coagulanti e pro-infiammatorie, che possono favorire la progressione dell'aterosclerosi (14). L'impiego di metodiche di immagine non invasive è risultato utile a correlare la struttura e la funzione della parete arteriosa in età pediatrica con i fattori di rischio cardiovascolare. La disfunzione endoteliale, già presente in bambini con ipercolesterolemia, è risultata associata ad un aumento dello spessore intima-media carotidea (cIMT) (15). Inoltre è stato osservato che la misurazione del cIMT correla positivamente con i livelli di colesterolo totale (CT) e con il Body Mass Index (BMI) (16). Una riduzione significativa della dilatazione arteriosa flusso-mediata (FMD) è stata inoltre rilevata in bambini che presentavano fattori di rischio cardiovascolari (17).

In un programma di prevenzione del rischio cardiovascolare è dunque necessario favorire in tutti i bambini un corretto stile di vita, mirato dunque all'attività motoria e all'alimentazione ed essenziale identificare precocemente i bambini a rischio cardiovascolare, riconoscerne il grado sulla base della coesistenza di diversi fattori di rischio, ed avviarli ad un programma di follow-up e terapia (18).

BIBLIOGRAFIA

1. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, Deutsch R, D'Armiento FP, Palinski W. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet* 1999;354:1234-1241.
2. Framingham Heart Study, 73 Mt. Wayte Avenue, Suite 2, Framingham, MA 01702-5827  
<http://www.framinghamheartstudy.org>
3. Newman WP, Freedman DS, Voors AW, Gard PD, Srinivasan SR, Cresanta JL, Williamson GD, Webber LS, Berenson GS. Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1986;314:138-144.
4. Lauer RM, Clarke WR. Use of cholesterol measurements in childhood for the prediction of adult hypercholesterolemia. The Muscatine Study. *JAMA* 1999;264:3034-3038.
5. McGill Jr HC, McMahan CA, Zieske AW, Sloop GD, Walcott JV, Troxclair DA, Malcom GT, Tracy RE, Oalman MC, Strong JP. Associations of coronary heart disease risk factors with the intermediate lesion of atherosclerosis in youth. The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1998-2004.
6. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman 3rd WP, Tracy RE, Wattigney WA Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998;338:1650-1656.
7. Mahoney LT, Burns TL, Stanford W, Thompson BH, Witt JD, Rost CA, Lauer RM Coronary risk factors measured in childhood and young adult life are associated with coronary calcification in young adults: the Muscatine Study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:277-284.
8. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: the Muscatine Study. *Circulation* 2001;104:2815-2819.
9. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Urbina EM, Berenson GS. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA* 2003;290:2271-2276.
10. Gidding SS, McMahan CA, McGill HC, Colangelo LA, Schreiner PJ, Williams OD, Liu K. Prediction of coronary artery calcium in young adults using the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) risk score: the CARDIA study. *Arch Intern Med* 2006;166:2341-2347.
11. McMahan CA, Gidding SS, Viikari JS, Juonala M, Kähönen M, Hutri-Kähönen N, Jokinen E, Taittonen L, Pietikäinen M, McGill HC Jr., Raitakari OT. Association of Pathobiologic Determinants of Atherosclerosis in Youth risk score and 15-year change in risk score with carotid artery intima-media thickness in young adults (from the Cardiovascular Risk in Young Finns Study). *Am J Cardiol* 2007;100:1124-1129.
12. Juonala M, Viikari JS, Ronnema T, Marniemi J, Jula A, Loo B-M, Raitakari OT. Associations of dyslipidemias from childhood to adulthood with carotid intima-media thickness, elasticity, and brachial flow-mediated dilatation in adulthood. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1012-1017.
13. Ross R. Atherosclerosis, an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.

LA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE NEL BAMBINO E NELL'ADOLESCENTE  
*RUOLO DELLA COLESTEROLEMIA*

---

14. Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: A critical determinant in atherosclerosis? *Circulation* 2004;109(21 Suppl 1):II27–II33.
15. Martino F, Loffredo L, Carnevale R, Sanguigni V, Martino E, Catasca E, Zanoni C, Pignatelli P, Violi F. Oxidative Stress Is Associated With Arterial Dysfunction and Enhanced Intima-Media Thickness in Children With Hypercholesterolemia: The Potential Role of Nicotinamide-Adenine Dinucleotide Phosphatase Oxidase. *Pediatrics* 2008;122:e648–e655.
16. Virkola K, Pesonen E, Akerblom HK, Siimes MA. Cholesterol and carotid artery wall in children and adolescents with familial hypercholesterolaemia: a controlled study by ultrasound. *Acta Paediatr* 1997;86:1203–1207.
17. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R. International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-265.
18. Kavey RE, Daniels SR, Lauer RM, DL. Atkins, LL. Hayman, K Taubert. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Circulation* 2003;107:1562–1566.

## Fattori di rischio cardiovascolare e prevenzione primordiale

La MCV è in molti casi prevenibile attraverso una riduzione dei fattori che causano direttamente o indirettamente la sua insorgenza. La prevenzione è efficace sia nel ritardare la comparsa che nel ridurre la progressione delle alterazioni anatomiche e funzionali dell'apparato cardiovascolare.

I fattori di rischio su cui intervenire sono molteplici. Lo Studio INTERHEART, un vasto studio caso controllo sull'incidenza dell'infarto miocardico acuto, ha identificato nove fattori di rischio modificabili: fumo, dislipidemia, ipertensione arteriosa, diabete, obesità, dieta, attività fisica, consumo di alcool e fattori psicologici, che contribuiscono a spiegare circa il 90% del rischio (1). Fumo e dislipidemia [elevato rapporto Apolipoproteina B/Apolipoproteina A1 (ApoB/ApoA1)] sono risultati i due fattori di rischio principali, seguiti da diabete, ipertensione e fattori psicosociali. Il consumo giornaliero di frutta e verdura, un livello moderato-intenso di attività fisica ed il moderato consumo di alcool sono risultati fattori protettivi, sottolineando l'importanza delle modificazioni dello stile di vita per la prevenzione della MCV.

I fattori di rischio cardiovascolare hanno scarso potere predittivo quando considerati singolarmente. Al contrario, la capacità predittiva aumenta considerevolmente quando i diversi fattori di rischio cardiovascolare sono considerati globalmente. La maggior parte dei sistemi di calcolo del rischio include i fattori di rischio tradizionali (età, sesso, fumo, pressione arteriosa e livelli lipidici) oltre alla storia familiare per MCV ed, eventualmente, biomarkers di infiammazione. Lo studio INTERHEART ha con-

fermato l'effetto moltiplicatore del diabete, quando sommato al mix di fattori di rischio tradizionali (2). Il diabete (o una HbA1c >6.5%) combinato ad altri due fattori di rischio per la sindrome metabolica (SM) predice l'infarto miocardico acuto (IMA). La combinazione diabete-ipertensione conferisce un rischio più elevato, simile a quello di avere quattro fattori di rischio di SM. La gran parte ( $\approx 75\%$ ) dei soggetti affetti da diabete reclutati per INTERHEART aveva obesità addominale, che conferisce un maggior rischio metabolico dell'obesità in sé.

Su queste basi e nel tentativo di proporre degli indicatori di rischio di semplice misurazione e applicabili facilmente nella clinica, l'Adult Treatment Panel III dell'US National Cholesterol Education Program (NCEP ATP III) (3) ha suggerito di classificare a rischio cardiovascolare i soggetti adulti che presentano almeno tre dei seguenti fattori:

- Circonferenza vita >102 cm (maschi), > 88 cm (femmine);
- Trigliceridi (TG) >150 mg/dl;
- Colesterolo HDL (HDL-C) < 40 mg/dL (maschi), < 50 mg/dL (femmine);
- Pressione arteriosa > 130/85 mmHg;
- Glicemia a digiuno >100 mg/dl.

Tuttavia, l'intervento sul soggetto adulto è in qualche modo tardivo. Infatti, identificare i fattori di rischio cardiovascolare il più precocemente possibile nel corso della vita ed eliminarli o quantomeno ridurli il prima possibile, offre maggiori garanzie di successo all'inter-



vento preventivo. Già nell'infanzia è possibile riconoscere la presenza di fattori di rischio cardiovascolare isolati o variamente associati tra loro. La positività per fattori di rischio cardiovascolare nell'infanzia e nell'adolescenza è stata associata alla persistenza di tali fattori di rischio anche nell'età adulta (4). Inoltre, è stata confermata l'associazione della co-presenza di più fattori di rischio nello stesso soggetto quando la sua circonferenza vita o il suo BMI sono superiori a determinati cut-off età e sesso dipendenti (in genere >90° centile). Per semplificare il riconoscimento dei bambini a maggior rischio metabolico è stato proposto il rapporto tra circonferenza vita/statura, indice indipendente da etnia, sesso ed età (5). Soggetti con un rapporto superiore a 0,5 hanno infatti un elevato rischio di avere la SM (cioè due fattori di rischio oltre l'eccesso di adipe in area addominale). L'obesità è la condizione clinica che più comunemente si associa ad insulino-resistenza (IR) nel bambino e, di conseguenza, all'incremento di TG e/o pressione arteriosa e/o glicemia e/o alla riduzione di HDL-C. Circa il 6% di adolescenti obesi ha un'intolleranza al glucosio, condizione importante di rischio per lo sviluppo del diabete di tipo 2 (DM2) (6). L'elevata prevalenza di sovrappeso ed obesità nell'età evolutiva (in Italia a 10 anni il 10% dei bambini è obeso ed il 20% è in sovrappeso) sottolinea l'urgenza di ricercare i fattori di rischio cardiovascolare nei bambini obesi e di operare per ridurre la prevalenza. Convincenti evidenze suggeriscono che la riduzione dell'eccesso ponderale migliora tutti i fattori di rischio cardiovascolare fino alla loro scomparsa (7). Inoltre, interventi sullo stile di vita (alimentazione ed attività motoria) si sono dimostrati in grado di migliorare tutti i fattori di rischio cardiovascolare del bambino obeso,

indipendentemente dal calo ponderale. In particolare, la riduzione dei grassi in generale, soprattutto saturi, nella dieta ed un incremento degli apporti in fibra si sono dimostrati efficaci nel migliorare il quadro lipemico, soprattutto in fase post-prandiale dove più elevati sono i livelli di molecole ad azione aterogena (8). L'attività motoria condotta a moderata intensità si è rilevata efficace nel ridurre l'adiposità addominale, l'insulinemia, la pressione arteriosa, i TG, l'LDL colesterolo (LDL-C) e di aumentare l'HDL-C (9). Infine, l'analisi comparata di più studi longitudinali ha messo recentemente in luce che il miglioramento dell'eccesso ponderale esordito nell'infanzia è associato ad un rientro del rischio per morbilità nell'adulto pari a quella del soggetto normopeso, sottolineando l'importanza e l'urgenza di riconoscere e trattare l'obesità precocemente (10). Accanto all'eccesso ponderale, anche malattie meno comuni quali dislipidemie secondarie o primitive, ipertensione arteriosa e diabete di tipo 1 (DM1), sono fattori indipendenti di rischio cardiovascolare. Il trattamento di queste malattie consente il controllo dei fattori di rischio cardiovascolare associati ad esse.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L, for the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-952.
2. Mente A, Yusuf S, Islam S, McQueen MJ, Tanom-sup S, Onen CL, Rangarajan S, Gerstein HC, Anand SS, for the INTERHEART Investigators.

- Metabolic syndrome and risk of acute myocardial infarction: a case-control study of 26,903 subjects from 52 countries. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2390-2398.
3. Linton MF, Fazio S; National Cholesterol Education Program (NCEP)- the third Adult Treatment Panel (ATP III). A practical approach to risk assessment to prevent coronary artery disease and its complications. *Am J Cardiol* 2003;92(1A):19i-26i.
  4. Juhola J, Magnussen CG, Viikari JS, Kähönen M, Hutri-Kähönen N, Jula A, Lehtimäki T, Åkerblom HK, Pietikäinen M, Laitinen T, Jokinen E, Taittonen L, Raitakari OT, Juonala M. Tracking of serum lipid levels, blood pressure, and body mass index from childhood to adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *J Pediatr* 2011;159:584-590.
  5. Maffei C, Banzato C, Talamini G; Obesity Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. Waist-to-height ratio, a useful index to identify high metabolic risk in overweight children. *J Pediatr* 2008;152:207-213.
  6. Maffei C, Pinelli L, Brambilla P, Banzato C, Valzolgher L, Ulmi D, Di Candia S, Cammarata B, Morandi A. Fasting plasma glucose (FPG) and the risk of impaired glucose tolerance in obese children and adolescents. *Obesity* (Silver Spring) 2010;18:1437-1442.
  7. Daniels SR, Pratt CA, Hayman LL. Reduction of risk for cardiovascular disease in children and adolescents. *Circulation* 2011;124:1673-1686.
  8. Maffei C, Pinelli L, Surano MG, Fornari E, Cordioli S, Gasperotti S, Vianello D, Corradi M, Zamboni A. Pro-atherogenic postprandial profile: Meal-induced changes of lipoprotein sub-fractions and inflammation markers in obese boys. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011 Mar 18. [Epub ahead of print]
  9. Maffei C. Physical activity in the prevention and treatment of childhood obesity: physio-pathologic evidence and promising experiences. *Int J Pediatr Obes* 2008;3 Suppl 2:29-32.
  10. Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A, Burns TL, Sabin MA, Srinivasan SR, Daniels SR, Davis PH, Chen W, Sun C, Cheung M, Viikari JS, Dwyer T, Raitakari OT. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 2011;365:1876-1885.

## Ipercolesterolemie

Le ipercolesterolemie, dislipidemie caratterizzate da incremento di CT o LDL-C, possono essere classificate in primitive e secondarie (figura 1). Le forme primitive sono riferibili a causa genetica, le secondarie sono correlabili ad altra patologia e perlopiù a insufficienza re-

nale cronica, sindrome nefrosica, disordini endocrinologici, colestasi, disordini immunologici o ematologici, assunzione di farmaci, quando non è evidente una chiara correlazione ad abitudini alimentari sbagliate spesso associate a sovrappeso o franca obesità.



Figura 1. Inquadramento delle dislipidemie

### **Forme primitive**

Sono dovute ad un difetto enzimatico, su base genetica, delle vie metaboliche che regolano la sintesi e il catabolismo lipidico, di cui in alcuni casi è noto il gene codificante. Il numero di queste malattie è ancora in espansione, a mano a mano che si identificano nuovi geni. Tra queste, l'ipercolesterolemia familiare (FH) rappresenta una delle più comuni forme di dislipidemie primarie. Si tratta di una patologia

monogenica di cui conosciamo tre forme ad ereditarietà dominante e una recessiva, simili tra di loro in quanto a presentazione clinica e biochimica. Nella sua forma classica è causata da una di oltre 1000 diverse mutazioni identificate nel gene del recettore per le LDL (LDL-R) (1-4) sintetizzate in figura 2 o del gene che codifica la ApoB.



Figura 2. Classi di mutazioni del gene LDL-R

La sua forma omozigote (HoFH) (molto rara con una incidenza pari a 1/1.000.000 di individui) è caratterizzata da livelli di CT e LDL-C da quattro a otto volte superiori alla norma, evidenza di xantomi già nei primi anni di vita, con anamnesi familiare di MCV precoce in uno o più parenti di primo grado; vi è un rischio elevato di insorgenza di MCV già durante la prima infanzia e la prognosi è negativa soprattutto nei pazienti non trattati, che raramente sopravvivono fino all'età adulta.

La forma eterozigote (HeFH) ha un'incidenza di 1/500 individui e, rispetto alla forma omozigote, è caratterizzata da livelli molto più bassi di CT e di LDL-C, minore evidenza di xantomi e una prognosi migliore, soprattutto se l'anamnesi familiare è negativa per MCV precoce e si instaura un corretto approccio terapeutico. La diagnosi nelle forme tipiche è abbastanza semplice, sulla base della storia familiare e degli esami di laboratorio. Va comunque considerato che, a parte l'estrema variabilità nella presentazione clinica, la stessa

valutazione laboratoristica può talvolta mostrare valori molto simili a quelli della popolazione generale il che genera un numero di falsi positivi e falsi negativi che oscilla dall'8 al 18% (5). La diagnosi di assoluta certezza di FH si ottiene attraverso la ricerca delle mutazioni del gene LDL-R o degli altri geni coinvolti (ApoB, PCSK9, ARH). In assenza del test genetico, la diagnosi di FH risulta pressoché "certa" quando siano presenti valori di CT o LDL-C superiori al 95° percentile e quindi CT superiori a 260 mg/dL (in età < 16 anni o a 290 mg/dL (in età > 16 anni) o di LDL-C > 190 mg/dL, associati alla presenza di xantomi tendinei (per lo più al dorso delle mani o al tendine di Achille) nello stesso paziente o nei parenti di I o II grado. La diagnosi è invece "possibile" quando agli stessi valori di colesterolo si associ una anamnesi familiare di IMA in età < 50 anni oppure il reperto dei valori di colesterolo prima ricordati in parenti di I o di II grado del probando (Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi).

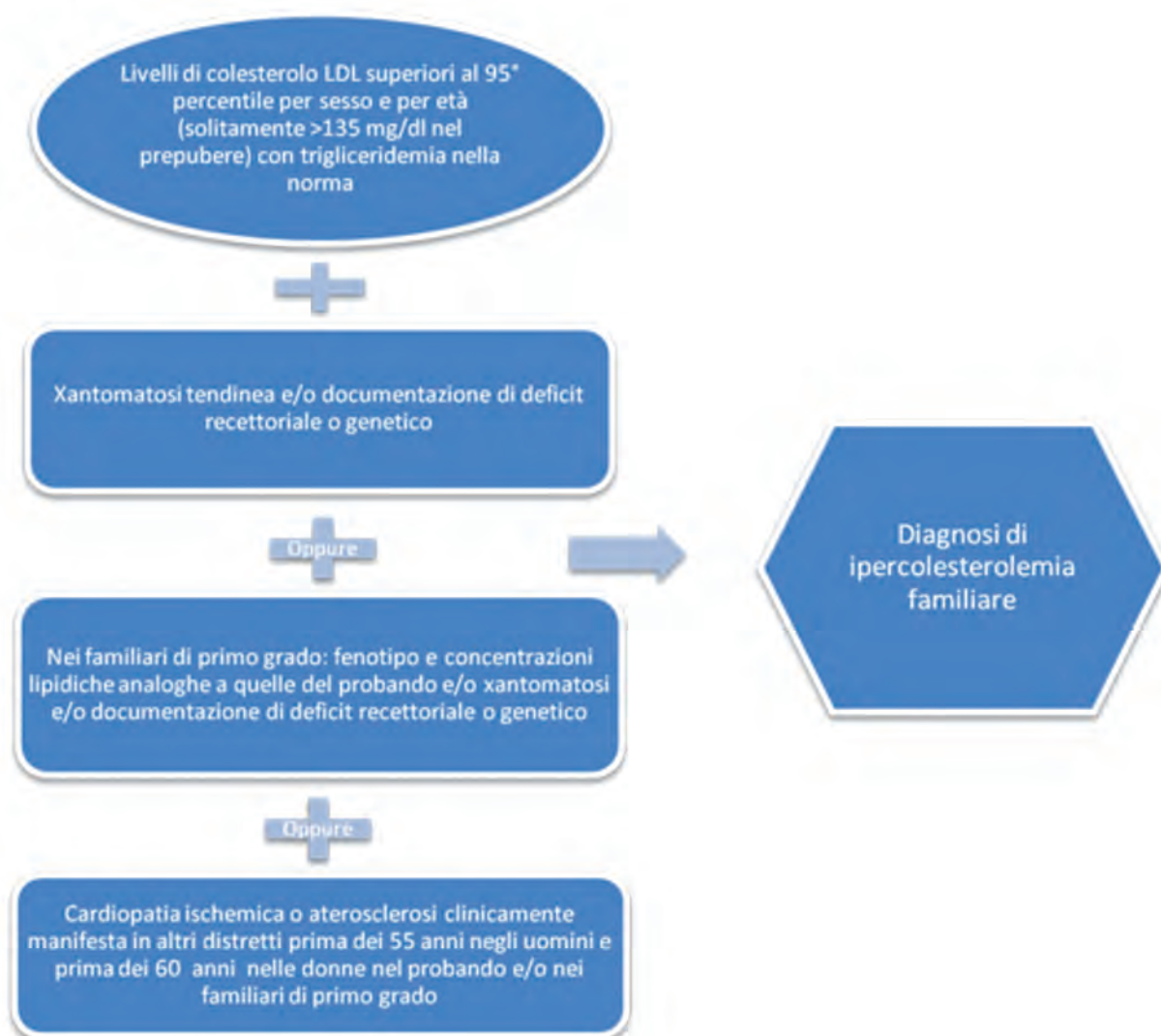


Figura 3. Criteri diagnostici per FH

Tra le forme primitive, vanno ricordate l'Iperlipidemia Familiare Combinata (FCHL) (6,7) e l'Iper-ApoB (8,9) che sono caratterizzate da una iperproduzione di very low density lipoprotein (VLDL) e LDL e da ipercolesterolemia. Tali disordini devono pertanto essere considerati al fine di un corretto inquadramento diagnostico. I criteri diagnostici per la diagnosi di FCHL sono: 1. livelli di CT e/o TG > 90° percentile per sesso ed età associati a 2. Variabilità intra-individuale ed intra-famigliare del profilo

lipidico e 3. Anamnesi positiva per malattia coronarica precoce e/o complicanze dell'aterosclerosi nel probando o in parenti di I grado. La FCHL, peraltro, è almeno 3 volte più frequente rispetto alla FH (9) e la sua espressione clinica può essere ritardata (6) ma i bambini affetti, con profilo lipoproteico IIa, IIb, o IV (9) o Iper-ApoB isolata (10) possono essere riscontrati in famiglie con MCV precoce (9). L'eziologia di tali difetti non è nota ma si tratta probabilmente di difetti oligogenici (11-17).



Cause più rare di ipercolesterolemia in bambini e adolescenti associate a possibile MCV precoce e xantomi, a parte la già citata HoFH (3,4), sono il difetto familiare di ApoB-100 (FDB) (18), l'ipercolesterolemia autosomica recessiva (ARH) (19, 20), il difetto di PCSK9 (codifica per un enzima - proprotein convertase subtilisin-like kexin type 9 che degrada, nelle cellule epatiche, i LDL-R regolandone la capacità di catturare le lipoproteine a bassa

densità) e la sitosterolemia (21,22-24). Ciascuno di questi disordini può autorizzare un precoce impiego non solo di una dieta specifica, ma anche di una terapia farmacologica già durante la prima infanzia, nel tentativo di ridurre la degenerazione aterosclerotica e la successiva patologia cardiovascolare.

Un esempio di come possa caratterizzarsi il pattern biochimico nelle diverse forme di dislipidemia è sintetizzato nella tabella 1.

Tabella 1. Espressività sierologica dei lipidi plasmatici in bambini affetti dalle più comuni dislipidemie

Classificazione	Età anni	Concentrazioni plasmatiche (mg/dl)					
		CT	TG	HDL-C	LDL-C	ApoB	LDL-C/ApoB
FH	8.0 $\pm$ 4.7	323 $\pm$ 44	86 $\pm$ 36	44 $\pm$ 8	262 $\pm$ 45	219 $\pm$ 42	1.22 $\pm$ 0.22
FCHL	9.3 $\pm$ 4.7	220 $\pm$ 51	120 $\pm$ 91	45 $\pm$ 11	149 $\pm$ 48	153 $\pm$ 39	0.98 $\pm$ 0.19
Iper-ApoB	7.8 $\pm$ 4.6	200 $\pm$ 20	91 $\pm$ 35	52 $\pm$ 7	130 $\pm$ 16	138 $\pm$ 21	0.95 $\pm$ 0.10
Normale	8.7 $\pm$ 1.8	162 $\pm$ 31	70 $\pm$ 39	51 $\pm$ 10	97 $\pm$ 27	85 $\pm$ 20	1.15 $\pm$ 0.20

Adattata da: Cortner JA et al. J Pediatr 1990; 116:514-524.

### ***Il follow-up del bambino con alterazione primitiva della colesterolemia***

La strategia del follow-up va differenziata in base ai risultati del test di screening (figura 4). In particolare, per i bambini appartenenti a famiglie a rischio, ma con valori di LDL-C normali, dopo due determinazioni effettuate a distanza di 3-6 mesi, che rientrano nella categoria di rischio accettabile, si consiglia una rivalutazione clinica dopo 5 anni, fornendo nel frattempo le indicazioni per una corretta igiene alimentare e per la prevenzione dei fattori di rischio. In caso di riscontro di valori borderline, accanto alle indicazioni dietetico-

comportamentali si enfatizzerà l'importanza dell'attività fisica e del mantenimento del peso corporeo ideale e la rivalutazione del quadro lipidemico dovrà essere effettuata a distanza di 1 anno. Se dopo tale intervallo temporale i valori risulteranno ancora alterati, in associazione a familiarità per accidenti cardiovascolari precoci, occorrerà indirizzare il paziente presso un centro di riferimento per le dislipidemie pediatriche per un corretto inquadramento diagnostico.

In soggetti appartenenti alla categoria di ri-

schio elevato (LDL-C >130 mg/dl) sarà necessario effettuare ulteriori indagini volte a escludere una forma secondaria di dislipidemia, estendendo l'esame di screening anche ai familiari di primo grado. Escluse le forme

secondarie, i pazienti con valori medio-alti e associata familiarità per accidenti cardiovascolari precoci andranno necessariamente indirizzati presso un centro di riferimento.

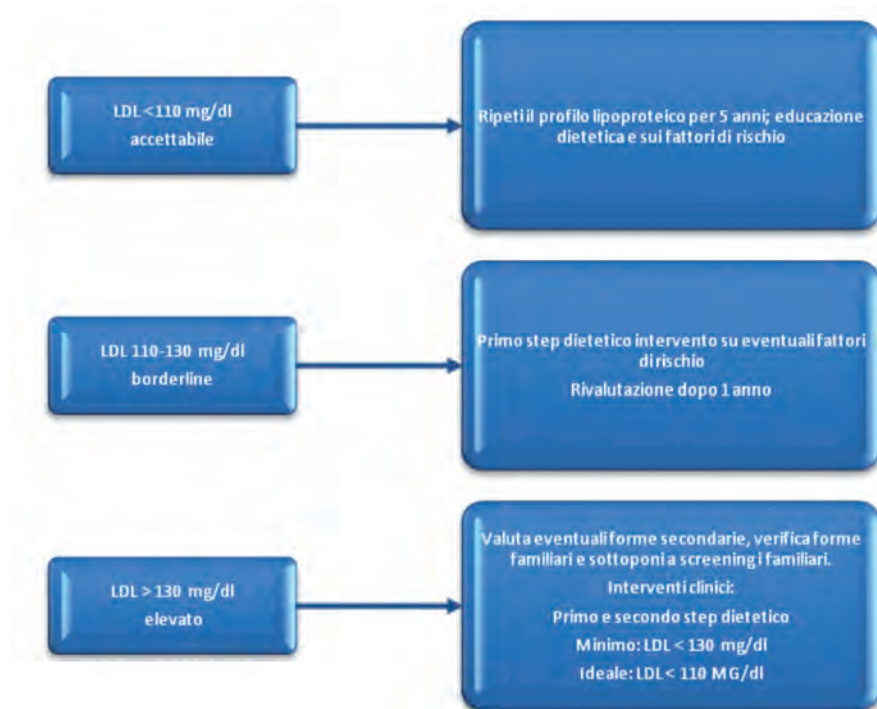


Figura 4. Follow-up del bambino con ipercolesterolemia

## BIBLIOGRAFIA

1. Kwiterovich Jr PO, Levy RI, Fredrickson DS. Neonatal diagnosis of familial type-II hyperlipoproteinaemia. *Lancet* 1973;1:118-121.
2. Kwiterovich Jr PO, Fredrickson DS, Levy RI. Familial hypercholesterolemia (one form of familial type II hyperlipoproteinemia). A study of its biochemical, genetic and clinical presentation in childhood. *J Clin Invest* 1974;53:1237-1249.
3. Goldstein JL, Brown MS. Molecular medicine. The cholesterol quartet. *Science* 2001;292:1310-1312.
4. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* 2003;111:1795-1803.
5. Guardamagna O, Restagno G, Rolfo E, Pederiva C, Martini S, Abello F, Baracco V, Pisciotta L, Pino E, Calandra S, Bertolini S. The type of LDLR gene mutation predicts cardiovascular risk in children with familial hypercholesterolemia. *J Pediatr* 2009;155:199-204.
6. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1973;52:1544-1568.
7. Kwiterovich PO. Clinical relevance of the biochemical, metabolic and genetic factors that in-

- fluence low density lipoprotein heterogeneity. *Am J Cardiol* 2002;90(Suppl 8A):30i–48i.
8. Sniderman AD, Scantlebury T, Cianflone K. Hypertriglyceridemic hyperapob: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2001;135:447–459.
  9. Cortner JA, Coates PM, Gallagher PR. Prevalence and expression of familial combined hyperlipidemia in childhood. *J Pediatr* 1990;116:514–524.
  10. Avest E, Sniderman AD, Bredie SJH, Wiegman A, Stalenhoef AFH, de Graaf J. Effect of aging and obesity on the expression of dyslipidaemia in children from families with familial combined hyperlipidemia. *Clin Sci* 2007;112:131–139.
  11. Badzioch MD, Igo Jr RP, Gagnon F, Brunzell JD, Krauss RM, Motulsky AG, Wijsman EM, Jarvik GP. Low-density lipoprotein particle size loci in familial combined hyperlipidemia: evidence for multiple loci from a genome scan. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1942–1950.
  12. Gagnon F, Jarvik GP, Badzioch MD, Motulsky AG, Brunzell JD, Wijsman EM. Genome scan for quantitative trait loci influencing HDL levels: evidence for multilocus inheritance in familial combined hyperlipidemia. *Hum Genet* 2005;117:494–505.
  13. Aouizerat BE, Allayee H, Bodnar J, Krass KL, Peltonen L, de Bruin TW, Rotter JI, Lusic AJ. Novel genes for familial combined hyperlipidemia. *Curr Opin Lipidol* 1999;10:113–122.
  14. Lusic AJ, Fogelman AM, Fonarow GC. Genetic basis of atherosclerosis: Part I. New genes and pathways. *Circulation* 2004;10:1868–1873.
  15. Kalant D, MacLaren R, Cui W, Samanta R, Monk PN, Laporte SA, Cianflone K. C5L2 is a functional receptor for acylation stimulatory protein. *J Biol Chem* 2005;280:23936–23944.
  16. Pajukanta P, Lilja HE, Sinsheimer JS, Cantor RM, Lusic AJ, Gentile M, Duan XJ, Soro-Paavonen A, Naukkarinen J, Saarela J, Laakso M, Ehnholm C, Taskinen MR, Peltonen L. Familial combined hyperlipidemia is associated with upstream transcription factor 1 (USF1). *Nat Genet* 2004;36:371–376.
  17. Allayee H, Krass KL, Pajukanta P, Cantor RM, van der Kallen CJ, Mar R, Rotter JI, de Bruin TW, Peltonen L, Lusic AJ. Locus for elevated apolipoprotein B levels on chromosome 1p31 in families with familial combined hyperlipidemia. *Circ Res* 2002;90:926–931.
  18. Innerarity TL, Mahley RW, Weisgraber KH, Bersot TP, Krauss RM, Vega GL, Grundy SM, Friedl W, Davignon J, McCarthy BJ. Familial defective apolipoprotein B-100: a mutation of apolipoprotein B that causes hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 1990;31:1337–1349.
  19. Arca M, Zuliani G, Wilund K, Campagna F, Fellin R, Bertolini S, Calandra S, Ricci G, Glorioso N, Maioli M, Pintus P, Carru C, Cossu F, Cohen J, Hobbs HH. Autosomal recessive hypercholesterolemia in Sardinia, Italy, and mutations in ARH: a clinical and molecular genetic analysis. *Lancet* 2002;359:841–847.
  20. Lind S, Olsson AG, Eriksson M, Rudling M, Eggertsen G, Angelin B. Autosomal recessive hypercholesterolemia: normalization of plasma LDL cholesterol by ezetimibe in combination with statin treatment. *J Intern Med* 2004;256:406–412.
  21. Berge KE, Tian H, Graf GA, Yu L, Grishin NV, Schultz J, Kwiterovich P, Shan B, Barnes R, Hobbs HH. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science* 2000;290:1771–1775.
  22. Lu K, Lee MH, Hazard S, Brooks-Wilson A, Hidaka H, Kojima H, Ose L, Stalenhoef AF, Mietinen T, Bjorkhem I, Bruckert E, Pandya A, Brewer Jr HB, Salen G, Dean M, Srivastava A, Patel SB. Two genes that map to the STSL locus cause sitosterolemia: genomic structure and spectrum of mutations involving sterolin-1 and sterolin-2, encoded by ABCG5 and ABCG8, respectively. *Am J Hum Genet* 2001;69:278–290.
  23. Salen G, von Bergmann K, Lütjohann D, Kwiterovich P, Kane J, Patel SB, Musliner T, Stein P, Musser B. Multicenter Sitosterolemia Study Group. Ezetimibe effectively reduces plasma plant sterols in patients with sitosterolemia. *Circulation* 2004;109:966–971.
  24. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism. *Trends Biochem Sci* 2007;32:71–77.



## Lo screening

Per quanto premesso è inequivocabile che lo screening dei lipidi plasmatici riveste un ruolo di primo piano nella prevenzione cardiovascolare (1).

### Il dilemma è quale screening proporre: SELETTIVO O UNIVERSALE?

Nel 1992 Il National Cholesterol Education Program (NCEP) (2) emanava alcune raccomandazioni, poi riprese nel 1998, in base alle quali lo screening doveva essere selettivo. Recentemente anche le recenti linee guida dell'American Academy of Pediatrics (AAP) (3) sono intervenute nella questione aggiungendo una considerazione al riguardo dei bambini sovrappeso, considerati una categoria "a rischio speciale" per cui necessiterebbero di uno screening lipidico indipendentemente dalla loro storia familiare o da altri fattori di rischio. Possiamo così sintetizzare i punti cruciali

sulla necessità di attuare uno screening "selettivo" nei confronti di: 1) bambini o adolescenti i cui genitori e/o nonni sono stati sottoposti a by-pass coronarico o angioplastica prima dei 55 anni, 2) bambini o adolescenti con storia familiare di IMA, angina pectoris, malattia vascolare cerebrale o periferica o morte improvvisa prima dei 55 anni, 3) bambini o adolescenti i cui genitori hanno alti livelli di CT ( $> 240$  mg / dl), 4) bambini o adolescenti con storia familiare non nota ma con due o più fattori di rischio per MCV tra cui BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, ipertensione, fumo di sigaretta, bassi livelli di HDL-C, inattività fisica e diabete mellito e 5) l'ultima categoria specifica di bambini, quelli "a rischio speciale" cioè obesi o anche solo sovrappeso, indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare "non-lipid". Quanto detto è sintetizzato in figura 1.

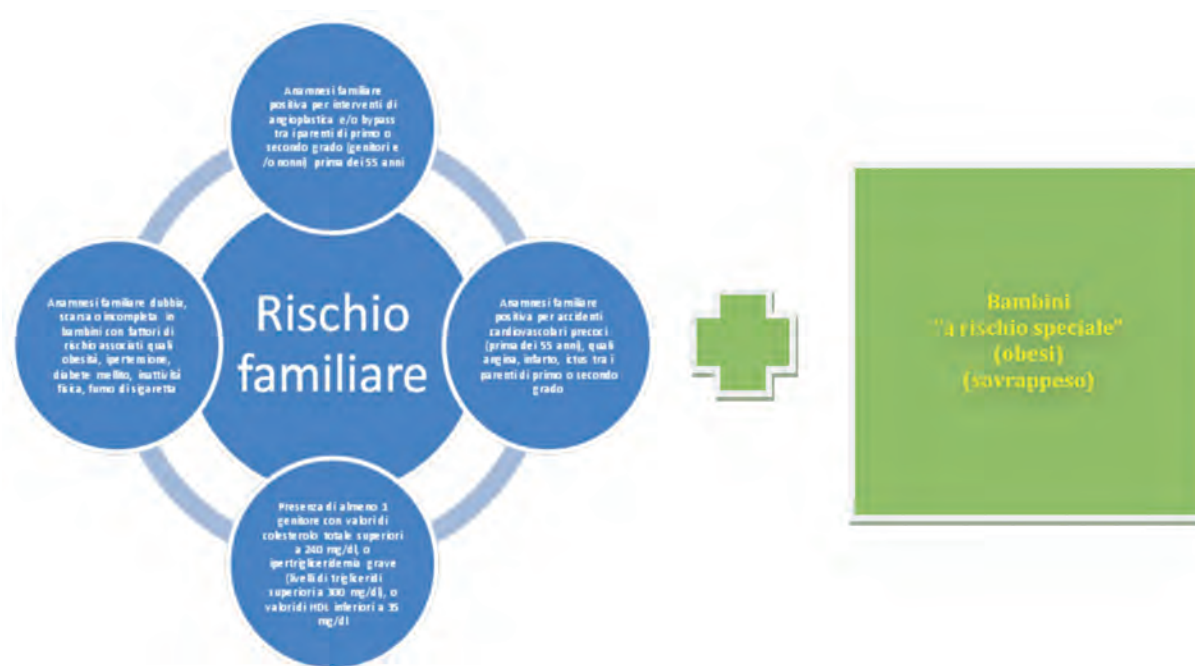


Figura 1. Target dello screening selettivo

Dall'altro versante uno screening universale è tuttora controverso (1-4) e, se mai volessimo proporlo, quali argomenti a favore avremmo? In primo luogo il dato che lo screening selettivo basato sulla storia familiare di MCV non riuscirebbe a individuare una quota consistente (17-90%) di bambini ipercolesterolemici (1); molti di questi bambini con forme genetiche potrebbero non emergere allo screening selettivo, soprattutto se i loro genitori essendo giovani, senza evidenza di MCV, fossero ignari dei propri livelli di lipidi plasmatici. Di contro, uno screening universale potrebbe facilitare l'individuazione di pazienti con forme non diagnosticate di HeFH o FCHL, che necessiterebbero di un trattamento più intensivo, compresa l'eventualità di una terapia farmacologica.

A conferma di quanto affermato, va citata una recente metanalisi di screening per FH, in un contesto di cure primarie, nella quale l'impiego del dosaggio del CT è riuscito a rilevare l'88-96% dei casi, con un tasso di falsi positivi inferiore all'1% (5).

Peraltro l'identificazione dei bambini con ipercolesterolemia attraverso uno screening universale potrebbe portare all'attenzione medica anche i loro ignari familiari adulti a maggiore rischio coronarico rispetto a quelli dei bambini normocolesterolemici (5,6), meglio ancora se questo screening è combinato con una valutazione di obesità e ipertensione (7).

È ormai noto che i fattori di rischio cardiovascolare si manifestano sin dall'infanzia e persistono in età adulta (1,8-17) e come gli interventi su dieta, igiene di vita ed eventualmente l'utilizzo di farmaci rappresentino un'efficace prevenzione. Pertanto ogni bambino e adolescente dovrebbe idealmente avere, in occasione di un prelievo ematico effettuato per qualsivoglia motivo, una valutazione dei

lipidi plasmatici e, anche se ci sono problemi di ordine pratico e non esistono studi longitudinali che dimostrano con certezza che il trattamento a partire dall'infanzia riduca l'incidenza di MCV in età adulta, potremmo comunque sostenere che uno screening universale appare tanto più urgente, vista l'epidemia di obesità e SM nei giovani occidentali. La questione che resta irrisolta è: se il rilievo isolato di valori elevati di CT o di LDL-C nei bambini e negli adolescenti predice quelli destinati a manifestare MCV precoce.

In realtà la stessa AAP si è fermata poco prima di arrivare a raccomandare uno screening universale argomentando che, se lo screening universale diventasse lo standard delle cure pediatriche, sarebbe richiesto un grosso sforzo alle risorse economiche nazionali al fine di individuare e trattare i bambini e gli adolescenti ad aumentato rischio di MCV.

#### **Come effettuare lo screening.**

Per lo screening è necessario effettuare un prelievo, dopo 12 ore di digiuno per il dosaggio di CT, TG e HDL-C. Il valore di LDL-C può essere ottenuto mediante calcolo, secondo l'equazione di Friedwald nella quale si divide per 5 il valore dei TG rilevato a digiuno come segue:  $LDL-C = CT - (HDL-C + TG/5)$ . Se il valore dei TG >400 mg/dl, la formula non può essere utilizzata e bisognerà ricorrere alla misurazione diretta di LDL-C. Particolarmente in ragazzi che abbiano genitori con MCV precoce (15,17) è importante misurare anche i livelli di ApoB e ApoA1 (18,19).

#### **La valutazione delle alterazioni del metabolismo lipidico.**

I lipidi sono importanti componenti strutturali delle membrane cellulari e per questo motivo essi svolgono un ruolo cruciale, nei primi

anni di vita, nello sviluppo del sistema nervoso così come nel trasporto delle vitamine liposolubili. Sulla base di queste considerazioni, una valutazione dell'assetto lipidico non è raccomandata nei bambini prima dell'età di due anni - anche se considerati a maggior rischio di MCV - dal momento che, in tale periodo della vita, qualsiasi tipo di intervento terapeutico sarebbe in genere sconsigliato.

I livelli ematici dei lipidi, peraltro, sono caratterizzati da una estrema variabilità inter- e intra-individuali. Infatti i livelli plasmatici di CT e LDL-C sono più bassi durante la vita intrauterina e alla nascita (20), aumentano rapidamente nelle prime settimane di vita e poi durante i primi dodici mesi di vita, quando sono influenzati dall'allattamento al seno, quindi più gradualmente fino ai 2 anni, età a partire dalla quale i loro livelli diventano più costanti, almeno fino all'adolescenza (2).

L'età compresa tra i 2 e i 10 anni rappresenta quindi il periodo della vita caratterizzato dalla maggiore stabilità dell'assetto lipidico e può essere pertanto proposta come un buon "range-period" nel quale ottenere un profilo lipoproteico attendibile (1,4,5). Peraltro, intorno ai 10 anni, i bambini sono più grandi e quindi capaci di digiunare a sufficienza e i risultati hanno già una buona predittività del futuro profilo lipoproteico e non sono soggetti a quella variazione in discesa dei livelli di CT e LDL-C che può verificarsi durante l'adolescenza (21,22), perfino in quelli con FH nei quali il decremento dei livelli di LDL-C può addirittura produrre risultati falsamente negativi (23). Anche la completa espressione fenotipica della FCHL può essere ritardata fino all'età

adulta, sebbene livelli elevati di ApoB possano rappresentare la prima espressione di FCHL negli adolescenti e nei giovani adulti (24). Nel contempo, questa età è più vicina all'epoca in cui la terapia farmacologica può essere eventualmente utilizzata.

È bene, inoltre, ricordare che un risultato normale in un adolescente ad alto rischio dovrà sempre essere ricontrollato all'età di 18 anni e, data la possibile variabilità intra-individuale del quadro lipoproteico, è sempre consigliabile una seconda determinazione dopo 3-6 mesi in caso di valori normali o borderline e dopo 1-3 mesi in caso di valori medio-elevati.

#### **Quali sono i valori di riferimento dei lipidi plasmatici?**

Dal momento che le concentrazioni dei lipidi plasmatici nei bambini e negli adolescenti, a seconda del sesso e dell'età, sono state ben definite nella loro variabilità, si raccomanda l'uso di valori percentili delle concentrazioni di CT, TG, HDL-C e LDL-C, che potrebbero essere utilizzati in modo simile a quelli per la pressione arteriosa e il BMI. Sulla base di tali tabelle, le concentrazioni di LDL-C > 95° percentile dovrebbero essere considerate ad alto rischio, mentre quelle tra il 90° e il 95° percentile dovrebbero essere considerate borderline.

Il NCEP ha definito per i soggetti con un'età compresa tra 2 e 18 anni dei valori soglia per CT e LDL-C, che consentono di identificare 3 categorie di pazienti il cui rischio (accettabile, borderline o elevato rispettivamente) è strettamente dipendente dai valori dell'LDL-C (tabella 1).

LA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE NEL BAMBINO E NELL'ADOLESCENTE  
RUOLO DELLA COLESTEROLEMIA

Tabella 1. Concentrazioni dei lipidi plasmatici (mg/dl) considerate accettabili, borderline ed elevate in bambini e adolescenti

categoria	Accettabile	borderline	alto	basso
<b>TC</b>	<b>&lt;170</b>	<b>170-199</b>	<b>≥200</b>	
<b>LDL-C</b>	<b>&lt;110</b>	<b>110-129</b>	<b>≥130</b>	
<b>ApoB</b>	<b>&lt;90</b>	<b>90-109</b>	<b>≥110</b>	
<b>TG</b>				
<b>0-9 anni</b>	<b>&lt;75</b>	<b>75-99</b>	<b>≥100</b>	
<b>10-18 anni</b>	<b>&lt;90</b>	<b>90-129</b>	<b>≥130</b>	
<b>HDL-C</b>	<b>&gt;45</b>	<b>35-45</b>		<b>&lt;35</b>
<b>ApoA-I</b>	<b>&gt;120</b>	<b>110-120</b>		<b>&lt;110</b>

[da P.O.Kwiterovich Jr - The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008] mod.

In uno studio condotto da Friedman et al. (21) sulla sensibilità e specificità dello screening lipidico pediatrico nella predizione dell'assetto lipidico in età adulta, risulta che la fascia d'età con il più basso grado di sensibilità è quella compresa tra i 14 e i 16 anni, mentre le due fasce comprese tra 5 e 10 anni e tra 17 e 19 anni sono caratterizzate dal più alto livello di sensibilità, in quanto i valori di CT e LDL-C sono risultati maggiormente predittivi dell'assetto lipidico in età adulta. Un ulteriore studio, condotto da Courtney J. Jolliffe e Ian Janssen e pubblicato nel 2006 sul Journal of American Heart Association (AHA) (25), ha evidenziato la differente distribuzione dei livelli di lipoproteine in base al sesso e soprattutto in base all'età.

I dati provenienti dal National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) (26,27) sono stati utilizzati per delineare nuovi cut-point per le concentrazioni lipoproteiche in adolescenti di età compresa tra 12 e 19 anni. In particolare, da tale studio è risultato che, du-

rante il periodo di vita compreso tra 12 e 15 anni di età, il valore soglia di LDL-C per definire la categoria di rischio elevato decresce da 130 mg/dl fino a 118 mg/dl, con valori lievemente più bassi nelle femmine, per poi risalire raggiungendo, dopo i 19 anni, i livelli riscontrati in pre-pubertà. Lo stesso andamento è stato riscontrato anche per le concentrazioni di CT, HDL-C e TG. Tuttavia, questo nuovo sistema di classificazione necessita di studi epidemiologici longitudinali per essere convalidato, al fine di stabilire se il grado di sensibilità nella predizione del rischio cardiovascolare in età adulta risulti effettivamente maggiore rispetto a quello delle attuali linee guida previste dal NCEP. Infatti i cut-off NCEP (comparati ai cut-off NHANES) si sono dimostrati maggiormente predittivi di alti livelli di CT, LDL-C e TG in età adulta ma meno predittivi di bassi livelli di HDL-C (28). Per tale motivo appare consigliabile continuare nell'impiego dei cut-off point NCEP durante l'adolescenza. Il punto di cut-off



LA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE NEL BAMBINO E NELL'ADOLESCENTE  
RUOLO DELLA COLESTEROLEMIA

per HDL-C dovrebbe essere invece rivisto verso l'alto, forse a 40 mg/dl, allo scopo di migliorare la sensibilità di tale misurazione nel predire

bassi livelli di HDL-C durante l'età adulta e di rendere il punto di cut-off congruente con quello utilizzato negli adulti.

Tabella 2. Distribuzione dei valori dei lipidi e delle lipoproteine da 5 a 19 anni

	Maschi			Femmine		
	5-9	10-14	15-19	5-9	10-14	15-19
CT mg/dL						
50° pc	153	161	152	164	159	157
75° pc	168	173	168	177	171	176
90° pc	183	191	183	189	191	198
95° pc	186	201	191	197	205	208
TG mg/dL						
50° pc	48	58	68	57	68	64
75° pc	58	74	88	74	85	85
90° pc	70	94	125	103	104	112
95° pc	85	111	143	120	120	126
LDL-C mg/dL						
50° pc	90	94	93	98	94	93
75° pc	103	109	109	115	110	110
90° pc	117	123	123	125	126	129
95° pc	129	133	130	140	136	137
HDL-C mg/dL						
5° pc	38	37	30	36	37	35
10° pc	43	40	34	38	40	38
25° pc	49	46	39	48	45	43
50° pc	55	55	46	52	52	51

Adattata da:

Stephen R. Daniels, Frank R. Greer and the Committee on Nutrition.  
Lipid screening and cardiovascular health in childhood. Pediatrics 2008;122: 198-208.

## BIBLIOGRAFIA

1. Haney EM, Huffman LH, Bougatsos C, Freeman M, Steiner RD, Nelson HD. Screening and treatment for lipid disorders in children and adolescents: systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. *Pediatrics* 2007;120:e189–e214.
2. National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1992;89(Suppl):525–584.
3. Daniels SR, Greer FR, Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2008;122:198–208.
4. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, Parekh RS, Steinberger J. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2006;114:2710–27138.
5. Wald DS, Bestwick JP, Wald NJ. Child-parent screening for familial hypercholesterolaemia: screening strategy based on a meta-analysis. *BMJ* 2007;335:599–607.
6. Schrott HG, Clarke WR, Wiebe DA, Connor WE, Lauer RM. Increased coronary mortality in relatives of hypercholesterolemic school children: the Muscatine study. *Circulation* 1979;59:320–326.
7. Burns TL, Moll PP, Lauer RM. Increased familial cardiovascular mortality in obese schoolchildren: the Muscatine Ponderosity Family Study. *Pediatrics* 1992;89:262–268.
8. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman 3rd WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998;338:1650–1656.
9. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Urbina EM, Berenson GS. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA* 2003;290:2271–2276.
10. Gidding SS, McMahan CA, McGill HC, Colangelo LA, Schreiner PJ, Williams OD, Liu K. Prediction of coronary artery calcium in young adults using the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) risk score: the CARDIA study. *Arch Intern Med* 2006;166:2341–2347.
11. McMahan CA, Gidding SS, Viikari JS, Juonala M, Kähönen M, Hutri-Kähönen N, Jokinen E, Taittonen L, Pietikäinen M, McGill HC Jr., Raitakari OT. Association of Pathobiologic Determinants of Atherosclerosis in Youth risk score and 15-year change in risk score with carotid artery intima-media thickness in young adults (from the Cardiovascular Risk in Young Finns Study). *Am J Cardiol* 2007;100:1124–1129.
12. Juonala M, Viikari JS, Ronnema T, Marniemi J, Jula A, Loo B-M, Raitakari OT. Associations of dyslipidemias from childhood to adulthood with carotid intima-media thickness, elasticity, and brachial flow-mediated dilatation in adulthood. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1012–1017.
13. Klag MJ, Ford DE, Mead LA, He J, Whelton PK, Liang KY, Levine DM. Serum cholesterol in young men and subsequent cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1993;328:313–318.
14. Lee J, Lauer RM, Clarke WR. Lipoproteins in the progeny of young men with coronary artery disease: children with increased risk. *Pediatrics* 1986;78:330–337.
15. Freedman DS, Srinivasan SR, Shear CL, Franklin FA, Webber LS, Berenson GS. The relation of apolipoproteins A-I and B in children to parental myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986;315:721–726.

LA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE NEL BAMBINO E NELL'ADOLESCENTE  
RUOLO DELLA COLESTEROLEMIA

---

16. Youssef AA, Srinivasan SR, Elkasabany A, Chen W, Berenson GS. Trends of lipoprotein variables from childhood to adulthood in offspring of parents with coronary heart disease: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism* 2001;50:1441–1446.
17. Sniderman AD, Teng B, Genest J, Cianflone K, Wacholder S, Kwiterovich Jr PO. Familial aggregation and early expression of hyperapobetalipoproteinemia. *Am J Cardiol* 1985;55:291–295.
18. Bachorik PS, Lovejoy KL, Carroll MD, Johnson CL. Apolipoprotein B and AI distributions in the United States. 1988–1991: results of the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III). *Clin Chem* 1997;43:2364–2378.
19. Mudd JO, Borlaug BA, Johnston PV, Kral BG, Rouf R, Blumenthal RS, Kwiterovich Jr PO. Beyond low-density lipoprotein cholesterol: defining the role of low-density lipoprotein heterogeneity in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1735–1741.
20. Kwiterovich Jr PO, Levy RI, Fredrickson DS. Neonatal diagnosis of familial type-II hyperlipoproteinaemia. *Lancet* 1973;1:118–121.
21. Friedman LA, Morrison JA, Daniels SR, McCarthy WF, Sprecher DL. Sensitivity and specificity of pediatric lipid determinations for adult lipid status: findings from the Princeton Lipid Research Clinics Prevalence Program Follow-up Study. *Pediatrics* 2006; 118:165–172.
22. Kwiterovich Jr PO, Barton BA, McMahon RP, Obarzanek E, Hunsberger S, Simons-Morton D, Kimm SY, Friedman LA, Lasser N, Robson A, Lauer R, Stevens V, Van Horn L, Gidding S, Snetelaar L, Hartmuller VW, Greenlick M, Franklin Jr F. Effects of diet and sexual maturation of LDL-cholesterol during puberty: the Dietary Intervention Study in Children (DISC). *Circulation* 1997;96:2526–2533.
23. Kwiterovich Jr PO, Fredrickson DS, Levy RI. Familial hypercholesterolemia (one form of familial type II hyperlipoproteinemia). A study of its biochemical, genetic and clinical presentation in childhood. *J Clin Invest* 1974;53:1237–1249.
24. Avest E, Sniderman AD, Bredie SJH, Wiegman A, Stalenhoef AFH, de Graaf J. Effect of aging and obesity on the expression of dyslipidaemia in children from families with familial combined hyperlipidemia. *Clin Sci* 2007;112:131–139.
25. Courtney J, Jolliffe and Ian Janssen. Distribution of lipoproteins by age and gender in adolescents. *Circulation* 2006;114:1056-1062.
26. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Plan and Operation of the Third NHANES, 1988 –94. Hyattsville, Md: US Dept of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention;1996.
27. US Department of Health and Human Services, National Center for Health Statistics. NHANES III Reference Manual and Reports. Hyattsville, Md: Centers for Disease Control and Prevention;1996.
28. Magnussen CG, Raitakari OT, Thomson R, Juonala M, Patel DA, Viikari JS, Marniemi J, Srinivasan SR, Berenson GS, Dwyer T, Venn A. Utility of currently recommended pediatric dyslipidemia classifications in predicting dyslipidemia in adulthood: evidence from the Childhood Determinants of Adult Health (CDAH) study, Cardiovascular Risk in Young Finns Study, and Bogalusa Heart Study. *Circulation* 2008;117:32–42.

### **Forme secondarie**

Le forme secondarie di iperlipidemia comprendono tutte quelle condizioni in cui l'aumento dei lipidi nel sangue è principalmente dovuto alla presenza di patologie concomitanti, che interferiscono con il fisiologico metabolismo dei lipidi. Tali forme secondarie, dette anche forme acquisite, presentano quadri clinici simili alle dislipidemie primitive e hanno lo stesso peso nel determinare lo sviluppo di complicanze cardiovascolari collegate all'aumento dei lipidi. In passato si pensava che le forme secondarie di dislipidemia fossero di appannaggio pressoché esclusivo dell'età adulta, vista la più alta incidenza in questa fascia di età di patologie come DM2, obesità/sovrappeso, colelitiasi e colestasi. Tuttavia oggi la maggiore incidenza in epoca pediatrica dell'obesità e delle complicanze ad essa correlate ha fatto aumentare la presenza delle forme di dislipidemia secondarie in questa fascia d'età.

L'importanza di pensare e ricercare le dislipidemie secondarie (tabella 1), in presenza di una patologia concomitante, è legata alla necessità di stabilire una tempestiva terapia comportamentale e/o farmacologica al fine di ridurre il rischio di complicanze cardiovascolari legato all'eccesso di lipidi nel sangue.

#### **Obesità e sindrome metabolica**

Una delle complicanze più spesso legata all'obesità è la dislipidemia. Numerosi studi di fisiopatologia hanno messo in evidenza l'esistenza di una netta associazione tra obesità, soprattutto di tipo viscerale, IR e dislipidemia (1,2). Il quadro dislipidemico maggiormente associato all'eccesso ponderale è caratterizzato da un aumento della concentrazione plasmatica di TG, conseguente soprattutto all'aumento delle lipoproteine ad altissima densità, alla presenza di small dense LDL e bassi livelli

di HDL-C. Il meccanismo patogenetico responsabile di tale alterazione delle lipoproteine sembra essere legato da un lato alla presenza del tessuto adiposo che, essendo un organo endocrinologicamente attivo, produce citochine pro-infiammatorie, come TNF-alfa e adiponectine, capaci di influenzare la produzione epatica di VLDL (3). Dall'altro canto, lo stato di IR e la presenza della resistenza all'azione dell'insulina, tipico del bambino obeso, influenzano la produzione epatica di apolipoproteine. Inoltre l'aumentata secrezione insulinica e la sua ridotta attività in periferia modifica l'attività della lipoprotein-lipasi (LPL) e/o di altri enzimi coinvolti nel metabolismo del colesterolo e nella mobilizzazione del grasso dal muscolo e dal tessuto adiposo (3,4). Tali alterazioni sembrano spiegare il quadro dislipidemico presente nel paziente affetto da obesità ed IR.

La presenza di tali modificazioni del profilo lipidico, in associazione all'obesità e ad altre complicanze secondarie all'obesità, come DM2 ed ipertensione, determinano l'insorgenza del quadro definito come SM. Sebbene ad oggi non sia disponibile una definizione di SM in età pediatrica universalmente accettata, sulla base dei dati presenti in letteratura c'è accordo nell'affermare che la prevalenza di tale patologia sia in aumento nei bambini e negli adolescenti affetti da obesità e con un peggioramento della prognosi in termini di morbilità e mortalità (5). Rappresenta pertanto un passaggio fondamentale sensibilizzare la popolazione a questo problema ed aiutare i genitori a prendere coscienza che la diagnosi precoce della condizione di sovrappeso/obesità del proprio bambino permette di instaurare un adeguato trattamento, che può arrestare la progressione di condizioni ad essa secondarie come la dislipidemia aterogena e la SM.



### **Diabete mellito**

Le alterazioni del metabolismo lipidico rappresentano una delle condizioni secondarie più comuni che possono essere individuate nel soggetto diabetico e, inoltre, sembrano giocare un ruolo chiave nell'associazione tra diabete e rischio di sviluppare patologie cardiovascolari (6).

È interessante sottolineare come sebbene sia nel DM1 che nel DM2 è possibile individuare un quadro di dislipidemia, i meccanismi patogenetici correlati sono da imputare a cause diverse. Nei bambini e negli adolescenti con DM1, il deficit dell'insulina e l'iperglicemia rappresentano le cause principali delle alterazioni dei livelli di lipidi e delle lipoproteine. Infatti, numerosi studi hanno sottolineato come l'insulina risulta essere uno dei principali modulatori per la sintesi di proteine e cofattori capaci di controllare l'attività dei recettori coinvolti nella ricaptazione delle VLDL e nella sintesi di enzimi, come la lipasi epatica e la LPL. Inoltre, il deficit d'insulina sembra essere il *primum movens* responsabile dell'aumento della secrezione epatica di ApoB, componente primario della LDL, e dell'aumento della lipolisi con conseguente incremento dei livelli dei TG (6,7). Queste alterazioni nella funzione degli enzimi e delle proteine coinvolte nel metabolismo dei lipidi determinano quel caratteristico quadro caratterizzato da bassi livelli di HDL-C ed alti livelli di TG, tipico delle fasi di diabete poco controllato o della chetoacidosi diabetica (7). A questo proposito è stata ampiamente dimostrata l'importanza di un buon controllo metabolico al fine di ottimizzare il profilo lipidico. Infatti, la regolare disponibilità d'insulina migliora la sintesi e l'attività degli enzimi coinvolti nel metabolismo lipidico, inducendo così un aumento dei livelli di HDL-C e una riduzione dei TG (8). Nel DM2, invece, l'obesità e le alterazioni metaboliche indotte favoriscono il caratteristico

pattern della dislipidemia diabetica, composto da bassi livelli di HDL-C ed aumento di TG, small dense LDL e lipidi post-prandiali. Tali modifiche del profilo lipidico sono spesso individuabili già nella condizione di pre-diabete, ovvero durante la fase di sola IR, a sottolineare il ruolo che l'insulina ha di per sé nel determinare la dislipidemia (9).

Come abbiamo avuto modo di comprendere, sebbene la patogenesi dell'iperlipidemia sia diversa nel DM1 rispetto al DM2, la riduzione dei livelli lipidici rappresenta uno degli obiettivi che il medico deve prefiggersi al fine di riuscire a ridurre il rischio di complicanze macrovascolari. Infatti, sebbene il miglior controllo glicemico riesca nel paziente diabetico a ridurre il rischio e la progressione delle complicanze microvascolari, è solo con una associazione tra ottimizzazione del controllo glicemico e miglioramento del profilo lipidico che si riescono a prevenire concretamente e controllare le complicanze macrovascolari. Pertanto, già in età pediatrica, il primo passo nel trattamento della dislipidemia diabetica è rappresentato dalla modificazione dello stile di vita, che consiste nella terapia dietetica, nell'attività fisica e nel controllo del peso corporeo (10). Inoltre, numerosi lavori puntano l'attenzione sulla necessità di intraprendere una terapia farmacologica adeguata, quando lo stile di vita non è riuscito a modificare le anomalie del profilo lipidico, al fine di ridurre i livelli di LDL-C e TG ed aumentare l'HDL-C.

### **Tireopatie**

L'associazione tra funzionalità tiroidea e metabolismo lipidico rappresenta un cardine all'interno del capitolo della fisiologia degli ormoni tiroidei. Infatti, gli ormoni tiroidei hanno la capacità di influenzare la maggior parte delle tappe del metabolismo dei lipidi. Oltre ad essere direttamente coinvolti nella re-

golazione dell'attività degli enzimi deputati alla sintesi e al trasporto del colesterolo e dei suoi metaboliti, tali ormoni hanno la capacità di influenzare anche il meccanismo di feed-back per la sintesi del colesterolo endogeno attraverso la possibilità di regolare l'attività della 3-idrossi-3 metil-glutaril-coenzima A reduttasi (HMG-CoA reduttasi), della LPL e dell'attivazione del LDL-R. Inoltre, gli ormoni tiroidei controllano la sintesi e la funzionalità di proteine tra cui la proteina di trasporto degli esteriferi del colesterolo (CEPT), ed enzimi, come la lipasi epatica, che partecipano alla sintesi e formazione dell'HDL-C (11).

Come atteso, pertanto, data l'influenza che gli ormoni tiroidei hanno sul metabolismo lipidico si vengono a costituire quadri dislipidici differenti nell'ipotiroidismo rispetto all'ipertiroidismo. Nell'ipertiroidismo, infatti, l'aumento dei livelli di FT3 ed FT4 induce una riduzione dei livelli di LDL-C ed HDL-C ed un aumento dei TG ad opera di una maggiore attività di tutti gli enzimi ed i recettori coinvolti nella sintesi e nello smaltimento dei lipidi. Nell'ipotiroidismo, invece, il deficit degli ormoni tiroidei induce un aumento dei livelli di LDL-C, TG e HDL-C, principalmente per l'influenza che tali ormoni hanno sulla LPL, sulla degradazione dell'LDL-C e sull'attività dell'LDL-R e sulla CEPT (12).

Considerando l'importante ruolo che gli ormoni della tiroide hanno sul controllo di tutto il metabolismo dei lipidi e non trascurando l'aumento del rischio cardiovascolare ad esso correlato, resta alta la necessità di individuare precocemente i distiroidismi e di stabilire una terapia adeguata.

### **Glicogenosi**

Le glicogenosi sono un gruppo di malattie secondarie alla carenza o al deficit funzionale di uno degli enzimi coinvolti nel metabolismo del

glicogeno, il polisaccaride che funge da deposito per le molecole di glucosio. Attualmente, ne vengono descritte otto tipi differenti, anche se la glicogenosi di tipo Ia, o di von Gierke, rappresenta la forma più frequente e che più spesso si caratterizza per la presenza di dislipidemia secondaria (13). Questa forma è causata da deficit della glucosio-6-fosfatasi (G-6-fosfatasi), enzima che catalizza la conversione da glucosio-6-fosfato a glucosio, inducendo così una mancata mobilizzazione del glicogeno. Pertanto, i pazienti affetti da questa forma presentano episodi frequenti di ipoglicemia, anche dopo un breve digiuno.

Al momento, il meccanismo patogenetico alla base della dislipidemia secondaria in questo tipo di glicogenosi resta ancora incerto, tuttavia un aumento della sintesi delle VLDL e una ridotta clearance degli acidi grassi liberi, derivanti dall'attivazione dei meccanismi di lipolisi dei TG, rappresentano le principali cause della dislipidemia secondaria nel paziente con glicogenosi (14). Numerosi dati hanno dimostrato come la presenza di tale iperlipidemia favorisce l'esordio e l'evoluzione dell'aterosclerosi (15), pertanto il management dietetico dei pazienti affetti da questo tipo di glicogenosi dovrebbe oltre che prevenire le ipoglicemie anche avere un effetto mirato sul metabolismo lipidico.

### **Patologie renali**

Le patologie renali croniche sono associate a un rischio di sviluppare aterosclerosi e ad una aumentata mortalità e morbilità per patologie cardiovascolari. Diversi fattori possono contribuire ad aumentare tali rischi, tuttavia le alterazioni del profilo lipidico, che si sviluppano nei pazienti con patologie renali croniche, sembrano svolgere un ruolo chiave nel aumentare il rischio di patologie cardiovascolari (16, 17).

Sebbene le alterazioni del profilo lipidico, ca-

ratterizzate dall'aumento di CT, intermediate density lipoprotein (IDL) e delle small dense LDL e dai ridotti livelli di HDL-C e ApoAI, siano ben descritte ancora poco si conosce circa i meccanismi patogenetici che le determinano. Una serie di studi di patogenetica hanno comunque mostrato come nei soggetti affetti da patologie renali croniche si assiste ad una down-regulation dell'attività della lecitin colesterolo acetil trasferasi ed un aumento nell'attività dei livelli di CETP, che associata al riduzione nella trascrizione di Apo AI, Apolipoproteina AII (ApoAII) e Apolipoproteina CII (Apo CII) inducono una riduzione dei livelli di HDL. Inoltre il deficit dell'attività della lipasi epatica, della LPL e un aumento nell'attività dell'acil-CoA colesterolo aciltrasferasi sembrano essere i principali fattori responsabili dell'aumento delle small dense LDL e del CT presente in tale condizione (18).

Le alterazioni del metabolismo lipidico possono essere individuate anche in corso di sindrome nefrosica. In particolare, in tale condizione si osserva un aumento di TG, LDL e VLDL. La causa di questa iperlipidemia è riconducibile alla perdita urinaria di alcuni fattori che regolano il metabolismo lipidico (come la LPL, la lecitina-colesterolo aciltrasferasi o LCAT, l'Apo CII e l'orosomucoide o "alfa1 glicoproteina acida") e all'accumulo nel sangue di acidi grassi liberi in sostituzione dell'albumina persa, infatti la severità dell'iperlipidemia è spesso inversamente correlabile ai livelli di albumina (19). Numerose valutazioni longitudinali su bambini con sindrome nefrosica o insufficienza renale acuta hanno dimostrato che tali alterazioni, nella maggior parte dei casi, si risolvono con la normalizzazione della funzione metabolica renale. Tuttavia in un quarto dei pazienti tali anomalie possono persistere a causa delle terapie intraprese, come quelle con immunosoppressori, steroidi

o antiipertensivi (17, 18, 19). È necessario pertanto, in questi pazienti, ricercare la presenza di un alterato profilo lipidico e di individuare l'approccio terapeutico più indicato al fine di ridurre il rischio di alterazioni del profilo lipidico.

### **Malattie epatiche**

Tra le malattie epatiche, la cirrosi biliare primitiva e l'ostruzione biliare extraepatica rappresentano patologie croniche ad andamento progressivo che possono associarsi a alterazioni del profilo lipidico. Le dislipidemie, presenti in queste malattie, dipendono principalmente dal grado di funzionalità residua del fegato e possono interessare diverse classi di lipoproteine. In corso di cirrosi biliare primitiva o di ostruzione biliare extraepatica, la ridotta attività dell'enzima LCAT rappresenta il fattore principale responsabile dell'aumento del colesterolo e della formazione delle small dense LDL, lipoproteine ad alta attività aterogena. Inoltre, studi longitudinali hanno sottolineato come tale tipo di dislipidemia in soggetti affetti da cirrosi biliare primitiva e l'ostruzione biliare extraepatica rappresentano un fattore di rischio per sviluppare un evento cardiovascolare, aumentando così il rischio di mortalità (20).

Anche in corso di una condizione clinica come quella dell'insufficienza epatica, la ridotta funzionalità delle cellule epatiche determina una riduzione delle lipoproteine plasmatiche, espressione di una diminuita capacità funzionale di tutti gli enzimi presenti a livello della cellula epatica e coinvolti nel metabolismo lipidico.

La possibilità di individuare e trattare le alterazioni del profilo lipidico presenti in queste epatopatie giustifica la necessità di trovare tempestivo intervento terapeutico al fine di limitare i possibili danni dell'aterosclerosi.

### Farmaci

Farmaci che hanno fatto la storia della medicina, come ad esempio farmaci antiepilettici quali il fenobarbital e la carbamazepina, oppure gli steroidi, gli immunosoppressori e le molecole di natura estro-progestinica, aprono l'interessante capitolo delle alterazioni del profilo lipidico secondarie all'assunzione di farmaci. Tuttavia l'avanzamento tecnologico ha permesso di mettere a punto nuove molecole capaci sempre più di curare meglio le varie patologie e di riuscire a rispondere alle esigenze dei pazienti, interferendo al minimo con i processi metabolici fisiologici. Questo discorso sembra essere ancora più difficile per alcune malattie "nuove", per cui la medicina ha ancora poche armi terapeutiche a disposizione, come nel caso dell'HIV.

Infatti un aumento dei livelli di colesterolo e una ipertrigliceridemia, associate ad alterazioni metaboliche del profilo lipidico, sono condizioni riscontrabili di frequente anche nei pazienti di età pediatrica affetti da HIV, che effettuano terapia con inibitori delle proteasi (21). Studi clinici di pato-fisiologia hanno sottolineato come alla base di tali anomalie del metabolismo lipidico ci siano da un lato la possibile omologia strutturale tra la regione catalitica della HIV proteasi e quella di alcuni degli enzimi coinvolti nel metabolismo lipidico e, dall'altro, lo stato di IR indotta dalla stessa terapia. Tuttavia non viene escluso che l'infezione da HIV stessa, caratterizzata dal rilascio di numerose citochine e fattori di crescita, potrebbe avere un effetto non trascurabile su molti degli enzimi che partecipano ai processi del metabolismo lipidico (21). Al momento, dati sempre più consistenti vengono pubblicati sul rischio cardiovascolare associato all'aumento del colesterolo in questi pazienti e sui possibili approcci terapeutici. Ciò nonostante non esistono ancora linee guida capaci di gui-

dare il medico nel follow-up metabolico di tali soggetti e nella standardizzazione di protocolli al fine di uniformare la terapia (22).

### Conclusioni

Il trattamento delle patologie primitive alla base delle forme di iperlipidemie secondarie sembra essere il primo approccio al fine di poter giungere ad una normalizzazione del profilo lipidico e ad una successiva riduzione del rischio cardiovascolare associato. Tuttavia quando questo sembra essere non sufficiente, è opportuno prendere in considerazione un trattamento farmacologico specifico.

### BIBLIOGRAFIA

1. Leavens KF, Birnbaum MJ. Insulin signaling to hepatic lipid metabolism in health and disease. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2011;46:200-215.
2. Howard BV, Ruotolo G, Robbins DC. Obesity and dyslipidemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:855-867.
3. Franssen R, Monajemi H, Stroes ES, Kastelein JJ. Obesity and dyslipidemia. *Med Clin North Am* 2011;95:893-902.
4. Rader DJ. Effect of Insulin Resistance, Dyslipidemia, and Intra-abdominal Adiposity on the Development of Cardiovascular Disease and Diabetes Mellitus. *Am J of Med* 2007;120:S12-S18.
5. Schwimmer JB, Pardee PE, Lavine JE, Blumkin AK, Cook S. Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Circulation* 2008;118:277-283.
6. Goldberg IJ. Clinical review 124: Diabetic dyslipidemia: causes and consequences. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:965-971.
7. Ginsberg HN. Diabetic dyslipidemia: basic mechanisms underlying the common hypertriglyceridemia and low HDL cholesterol levels. *Diabetes* 1996; 45(Suppl 3): s27-30.
8. Shamir R, Kassis H, Kaplan M, Naveh T, Shehadeh N. Glycemic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus improves lipid serum levels

LA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE NEL BAMBINO E NELL'ADOLESCENTE  
RUOLO DELLA COLESTEROLEMIA

- and oxidative stress. *Pediatr Diabetes* 2008;9:104-109.
9. Krauss RM. Heterogeneity of plasma low-density lipoproteins and atherosclerosis risk. *Curr Opin Lipidol* 1994;5:339-349.
  10. Rosenbloom AL, Silverstein JH, Amemiya S, Zeitler P, Klingensmith, G Type 2 diabetes in the child and adolescent. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium Type 2 diabetes in children and adolescents. Pediatric Diabetes* 2009;10 (Suppl. 12): 17-32.
  11. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid* 2002;12:287-293.
  12. Rizos CV, Elisaf MS, Liberopoulos EN. Effects of Thyroid Dysfunction on Lipid Profile. *Open Cardiovasc Med J* 2011;5:76-84.
  13. Froissart R, Maire I, Glycogenesis type I or von Gierke's disease, *Orphanet encyclopedia*, April 2002.
  14. Bandsma RH, Prinsen BH, van Der Velden Mde S, Rake JP, Boer T, Smit GP, Reijngoud DJ, Kuipers F Increased de novo lipogenesis and delayed conversion of large VLDL into intermediate density lipoprotein particles contribute to hyperlipidemia in glycogen storage disease type 1a. *Pediatr Res* 2008;63:702-707.
  15. HersHKovitz E, Donald A, Mullen M, Lee PJ, Leonard JV. Blood lipids and endothelial function in glycogen storage disease type III. *J Inherit Metab Dis* 1999;22:891-898.
  16. Vaziri ND. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290:F262-272.
  17. Iseki K, Yamazato M, Tozawa M, and Takishita S. Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;61:1887-1893.
  18. Majumdar A and Wheeler DC. Lipid abnormalities in renal disease. *J R Soc Med* 2000;93:178-182.
  19. Lacquaniti A, Bolignano D, Donato V, Bono C, Fazio MR, Buemi M. Alterations of lipid metabolism in chronic nephropathies: mechanisms, diagnosis and treatment. *Kidney Blood Press Res* 2010;33:100-110.
  20. Kowdley KV. Lipids and lipid-activated vitamins in chronic cholestatic diseases. *Clin Liver Dis* 1998;2:373-389.
  21. Piacenti FJ. An update and review of antiretroviral therapy *Pharmacotherapy* 2006;26:1111-1133. Review.
  22. Manfredi R. Management of dyslipidemia in patients with HIV disease. *Clin Microbiol Infect* 2000;6:579-584. Review.

Tabella 2. Le dislipidemie secondarie

<b>Cause endocrinologiche</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabete tipo 1</li> <li>• Obesità</li> <li>• Diabete tipo 2</li> <li>• Insulino-resistenza</li> <li>• Distiroidismo</li> </ul>
<b>Cause renali</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insufficienza renale cronica</li> <li>• Sindrome nefrosica</li> </ul>
<b>Cause epatiche</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cirrosi biliare primitiva e</li> <li>• Ostruzione biliare extraepatica</li> <li>• Insufficienza epatica</li> </ul>
<b>Malattie metaboliche</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glicogenosi</li> </ul>
<b>Altre cause</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Farmaci</li> </ul>



## Terapia

### ***Stile di vita***

Negli ultimi decenni numerosi organi scientifici, istituzioni e associazioni hanno sostenuto l'importanza della relazione tra alimentazione, attività fisica e salute. In modo particolare è stato sottolineato il ruolo fondamentale di abitudini alimentari corrette per preservare lo stato di benessere e prevenire l'insorgenza di patologie correlate ad una alimentazione eccessiva e/o squilibrata. Già Ippocrate (460-357 a.C.) insisteva sul concetto di "quantità giuste di nutrimento e di esercizio, non troppo e non troppo poco".

La corretta alimentazione è quella che si ottiene applicando quotidianamente un insieme di indicazioni nutrizionali fornite dalle diverse linee guida che sono state pubblicate e diffuse negli ultimi anni, relative ai fabbisogni calorici ed al ruolo dei macro e micronutrienti nell'ambito di una dieta equilibrata. Queste indicazioni nutrizionali sono sottoposte a continue revisioni ed aggiornamenti in conseguenza dell'evoluzione delle conoscenze scientifiche in merito, delle variazioni delle abitudini alimentari, dei consumi e degli stili di vita della nostra società.

### ***Alimentazione***

#### **LATTANTE E BAMBINO**

L'alimentazione produce effetti rilevanti sulla crescita, in particolare nei primi anni di vita. Risultano determinanti sia la quantità degli apporti calorici che la loro distribuzione nei vari macronutrienti.

È stato dimostrato che l'esposizione ad intervalli limitati di sottanutrizione nel periodo postnatale, definito "periodo finestra", può portare

a modificazioni permanenti del peso e della composizione corporea in età adulta. L'analisi di questo "programming" metabolico ha inoltre evidenziato come un'iperalimentazione nell'infanzia possa favorire lo sviluppo di obesità e/o aterosclerosi nella vita adulta. In particolare un elevato apporto di nutrienti influenza negativamente il programming cardiovascolare con effetto sia sulla resistenza insulinica che sulla disfunzione endoteliale, prima fase dell'aterosclerosi.

Per quanto riguarda l'allattamento sono stati effettuati diversi studi per confrontare gli effetti dell'allattamento al seno e di quello con latte formulato. L'allattamento al seno ridurrebbe del 10% i livelli di CT, del 25% l'incidenza di MCV e del 13-14% la mortalità per queste ultime; tutto ciò sarebbe dovuto ad una crescita più contenuta dei bambini allattati al seno. Durante l'allattamento, il valore energetico fornito dai lipidi può raggiungere il 52% con una quota di grassi monoinsaturi pari al 45% ed un contenuto di colesterolo variabile tra 100 e 150 mg/l. Per questo, all'età di 4 mesi, si riscontra una più elevata concentrazione sierica di lipidi nei bambini allattati con latte materno rispetto a quelli allattati con latte formulato. Nell'ambito dei lipidi è rilevante il contenuto di acidi grassi polinsaturi (PUFA), in particolare l'acido docosaesanoico (DHA). Il latte materno ne contiene un quantitativo maggiore rispetto al latte formulato, per cui i bambini allattati al seno risultano avere un contenuto di DHA doppio rispetto ai bambini allattati con latte in polvere non addizionato. Per questo motivo sono a tutt'oggi disponibili sul mercato latti formulati

arricchiti con DHA (1). Il DHA è essenziale per lo sviluppo anatomico e funzionale (cognitivo e visivo) del sistema nervoso del bambino; sembra esercitare inoltre un effetto di prevenzione prenatale del danno cardiovascolare (2). L'accumulo di questo acido grasso essenziale inizierebbe già in utero, attraverso il trasferimento placentare, con una marcata deposizione nella seconda metà della gestazione, e proseguirebbe dopo la nascita raggiungendo un valore di 4 grammi tra i 2 e i 4 anni di età. Dato che il sistema nervoso non può sintetizzarlo "de novo" è necessario che la gestante mantenga un introito giornaliero medio di DHA di circa 200 mg (equivalenti a due porzioni di pesce nell'arco della settimana) per evitare il depauperamento delle sue riserve. La sintesi del DHA è inoltre possibile a partire dall'acido alfa-linolenico ma con scarsi risultati (meno di 5 molecole di DHA per ogni diecimila molecole di alfa-linolenico). Tra le altre proprietà del latte materno si deve ricordare l'effetto sull'Insulin Growth Factor-1 (IGF-1). Il latte materno, a differenza di quello formulato, non ne stimolerebbe la sintesi, mantenendo bassi i valori durante il periodo dell'allattamento e favorendo successivamente la produzione di livelli più elevati. Questo comporterebbe una minor crescita nei primi mesi di vita, un incremento staturale maggiore in età successive (infanzia e adolescenza), esercitando un effetto di prevenzione globale del rischio di obesità futura nei bambini allattati al seno.

Altra tappa fondamentale dell'alimentazione è rappresentata dal divezzamento che prevede un cambiamento degli apporti nutrizionali ed energetici e costituisce un periodo altamente critico per l'outcome futuro del bambino. Secondo le linee guida dell'ESPGHAN Committee on Nutrition del 1994 non è indicata alcuna restrizione del contenuto di lipidi nel primo anno

di vita (salvo rare eccezioni), in quanto una dieta povera in grassi può compromettere l'accrescimento del bambino. L'apporto quotidiano di lipidi deve essere poi ridotto negli anni successivi con una graduale diminuzione sino al 30%. Allo stesso tempo mancano forti evidenze delle conseguenze che una dieta ricca in lipidi potrebbe avere sulla composizione corporea futura.

La quantità di grassi introdotti con la dieta è da sempre stata considerata un fattore causale e favorente la deposizione di grasso corporeo. Nella fascia di età compresa tra 1.5 e 4.5 anni non è stata però definitivamente stabilita la relazione tra la percentuale di grasso corporeo, la quantità di lipidi assunti con la dieta e la quantità di energia totale consumata (espressa in KJ/g), pertanto in ambito pediatrico vi sono pareri tra loro discordanti (3).

Per quanto riguarda invece le proteine, vi sono numerose evidenze in letteratura sulle correlazioni esistenti tra apporto di proteine e sviluppo di grasso corporeo nell'infanzia. L'elevato intake proteico (soprattutto proteine animali, quali quelle contenute nel latte vaccino) stimolerebbe la produzione dell'IGF-1, che determina a sua volta l'incremento degli adipociti con conseguente precoce deposito adiposo.

È stato inoltre dimostrato che la percentuale dei carboidrati introdotti è inversamente proporzionale al grasso corporeo poiché essi possiedono un tasso di digestione e assorbimento più lento, una capacità saziante più elevata e un controllo sull'ossidazione. Va inoltre ricordato che l'eccesso di carboidrati semplici (mono e disaccaridi) innalza la trigliceridemia e riduce i livelli di HDL-C, mentre l'aumento della quota dei carboidrati complessi riduce i livelli di LDL-C senza alcun effetto negativo sulle HDL [tabella 1].

LA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE NEL BAMBINO E NELL'ADOLESCENTE  
RUOLO DELLA COLESTEROLEMIA

Tabella 1. Dieta e lipidi plasmatici

	CT ↓	HDL-C ↑	LDL-C ↓	Tg ↑	Referenze
<b>Lipidi</b>					Kimura N. <i>Circulation</i> 1970; 41:1-211.
▪ <b>Saturi</b>					Mensink FH. <i>New Engl J Med</i> 1989;321:436-41.
▪ <b>Monoinsaturi</b>			=		Civeira F. <i>Atherosclerosis</i> 2004;173: 55-68.
▪ <b>Polinsaturi</b>					
<b>Proteine</b>					<i>Clin Invest Med</i> 1999; 22(4):140-8
<b>Carboidrati</b>					Blades B. <i>Am J Clin Nutr</i> 1995;62:996-1002.

Le linee guida dell'Expert Panel of NCEP definiscono il modello alimentare dei bambini in età scolare, con un apporto calorico variabile a seconda di età, sesso e peso, adeguato a sostenere una crescita ottimale. Il NCEP raccomanda ai bambini una alimentazione (denominata Step 1) che prevede la seguente

distribuzione delle calorie totali giornaliere: carboidrati 55%, proteine 15-20%, lipidi <30%, suddivisi in parti uguali tra acidi grassi saturi, monoinsaturi (MUFA) e polinsaturi (PUFA). L'apporto di colesterolo deve essere inferiore ai 300 mg/die (4) [tabella 2, tabella 3].

Tabella 2. Valori di Calorie totali giornaliere suddivisi per fascia di età

Calorie Totali / die	
Tra i 4-6 anni	< 90 Kcal/Kg
Tra i 7-10 anni	60-80 Kcal/kg
Oltre gli 11 anni	30-35 Kcal/kg



Tabella 3. Distribuzione macronutrienti e colesterolo secondo Dieta Step 1 e Step 2

Parametro	Step 1	Step 2
Carboidrati	55%	55%
Lipidi	<30%	<28%
- Saturi	10%	<7%
- Monoinsaturi	10%	10%
- Polinsaturi	10%	10%
Protidj	15-20%	15-20%
Colesterolo	<300 mg/die	< 200 mg/die

#### BAMBINI CON IPERCOLESTEROLEMIA E/O FAMILIARITÀ PER MALATTIA CARDIOVASCOLARE

Per i bambini e gli adolescenti affetti da dislipidemia primitiva il primo intervento prevede un approccio dietetico adeguato, secondo le raccomandazioni dietetiche dettate dal NCEP (4).

Sono stati condotti numerosi studi per valutare la relazione tra assunzione di lipidi ed accrescimento staturale (5) mirati ad escludere effetti negativi sullo sviluppo puberale, oltrechè su quello staturale-ponderale. A tale scopo sono stati avviati due studi prospettici randomizzati: lo Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project for babies (STRIP) (6) e il Dietary Intervention Study in Children (DISC) (7). Il primo è stato avviato in 1062 lattanti di età superiore a 7 mesi, reclutati nella popolazione generale, il secondo in 663 bambini ipercolesterolemici di età compresa tra 8 e 10 anni. In entrambi i casi gli studi hanno dimostrato l'assenza di compromissione della crescita ponderale, staturale e puberale a seguito di una dieta con apporto controllato di lipidi. Inoltre nei soggetti dello studio DISC è stata evidenziata una riduzione del 5% dei livelli di CT, del 9% di LDL-C e del 7% di ApoB (riduzione risultata

statisticamente significativa nei maschi) (7). Tali evidenze hanno permesso di sostenere che un regime alimentare a contenuto di grassi compreso tra il 28% ed il 30% delle calorie giornaliere non esercita effetti negativi, se condotto sotto la supervisione del pediatra.

Sanchez-Bayle e collaboratori hanno inoltre testato l'approccio proposto dal NCEP (dieta Step 1) in bambini ipercolesterolemici di età compresa tra 2 e 13 anni (8). Essi hanno analizzato per 7 anni un gruppo di soggetti sottoposti a restrizione dell'introito lipidico. Dallo studio si è osservato che una moderata restrizione dietetica di grassi, quale quella proposta della dieta Step 1, ed un apporto di colesterolo inferiore ai 300 mg/die (sotto controllo medico), non determina influenze negative sui pattern di crescita staturale-ponderali e puberali. È stata inoltre riscontrata una riduzione significativa dei livelli di CT, LDL-C, ApoB del 19%, 24% e 14% rispettivamente, mentre non è emersa nessuna variazione statisticamente significativa per quanto riguarda i livelli di HDL-C, ApoAI e TG (8).

Nel follow-up del bambino dislipidico, l'Expert Panel suggerisce di seguire inizialmente le indicazioni dettate dalla dieta Step 1 per un pe-

riodo di 6 mesi. Se tale approccio risulta insufficiente nel migliorare il profilo lipidico, si deve passare ad un regime più restrittivo (dieta Step 2), che si differenzia dalla dieta Step 1 per un apporto di lipidi totali inferiore al 28%, di grassi saturi inferiore al 7% e di colesterolo inferiore ai 200 mg/die [tabella 3].

Dalle numerose evidenze scientifiche si evince dunque che la restrizione dell'intake lipidico, a partire dal secondo anno di età, risulta il primo passo fondamentale per il trattamento dell'ipercolesterolemia, ponendo però attenzione a garantire un apporto quotidiano di lipidi non inferiore al 25% delle calorie totali giornaliere ove non strettamente necessario (9). Nel caso in cui i livelli di LDL-C risultino ancora elevati dopo questo intervento dietetico (in particolare LDL-C >190 mg/dl e nessun fattore di rischio o >160 mg/dl con familiarità positiva per MCV e altri fattori di rischio per MCV) si valuterà l'opportunità dell'impiego di integratori alimentari e/o della terapia farmacologica (5).

#### LA DIETA MEDITERRANEA

Numerosi trial clinici e studi osservazionali condotti sulla popolazione adulta hanno dimostrato l'efficacia preventiva di un modello alimentare mediterraneo nei confronti di diverse patologie cronico-degenerative (MCV, obesità, ipertensione, diabete, tumori). È stato osservato che nelle regioni del Sud Europa, ove tale modello è diffuso, l'incidenza della cardiopatia aterosclerotica è significativamente inferiore rispetto a quella che si osserva nei paesi del Nord Europa (10). Questo stile alimentare prevede il consumo quotidiano di alimenti rappresentativi della tradizione mediterranea come cereali (carboidrati a lento assorbimento e fibra), legumi (proteine vegetali), pesce (proteine e PUFA), olio d'oliva (MUFA e antiossi-

danti), frutta fresca e verdure (vitamine, fibra e antiossidanti) e frutta secca (PUFA).

In uno studio condotto su bambini ed adolescenti spagnoli, Serra-Majem e coll. hanno dimostrato come la dieta mediterranea sia un modello proponibile già in età pediatrica, efficace nel controllo del profilo lipoproteico (11). Uno studio controllato condotto su bambini affetti da FCHL ha fornito risultati più che incoraggianti. Si è osservato infatti come la dieta mediterranea riduca i livelli delle lipoproteine aterogene, ed in particolare LDL-C e ApoB, con la stessa efficacia di una dieta Step 2 (Guardamagna O, dati non pubblicati).

Nell'ambito della cucina mediterranea alcuni alimenti quali l'olio di oliva, il pesce, la frutta e la verdura, hanno assunto un'importanza sempre più rilevante nel trattamento delle dislipidemie e nella prevenzione della MCV. Gli effetti protettivi a livello dell'apparato cardiovascolare dell'acido oleico, principalmente contenuto nell'olio di oliva, sono ormai documentati da anni. Esso risulta avere proprietà ipolipemizzanti; due dei suoi componenti, idrossitirosolo e oleuropeina, presentano inoltre una potente attività antiossidante, con conseguente prevenzione del danno aterogeno (12). Per quanto riguarda il pesce esso risulta essere una buona fonte di PUFA della serie Omega 3, composti "essenziali" per l'organismo, che devono essere assunti con la dieta in quantità adeguata al proprio fabbisogno. I PUFA Omega 3 contribuiscono inoltre alla prevenzione della MCV per l'effetto di rilassamento della muscolatura liscia arteriosa, per la ridotta aggregabilità piastrinica, per l'interferenza con il metabolismo del fosfatidilinositolo, l'attivazione della fibrinolisi e per l'attività anti-ipertensiva. I PUFA Omega 3 presentano inoltre attività ipolipemizzante, riducendo sia il CT che i TG. Il loro effetto risulta più evidente nelle iperlipemie combinate,

ovvero nelle situazioni caratterizzate da un aumento contemporaneo di TG e CT, e nelle ipertrigliceridemie familiari (13). Sulla base di tali evidenze la Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU) ha stabilito il fabbisogno giornaliero che risulta compreso tra 0,5 e 1,5 g [LARN], variabile a seconda dell'età e del sesso. Questo apporto è fondamentale per mantenere adeguato il rapporto tra questi acidi grassi essenziali e gli Omega 6, dei quali invece sono ricchi gli alimenti di uso comune (Omega 3: Omega 6 = 1:5), pertanto viene consigliato di assumere almeno 3 porzioni di pesce alla settimana.

Infine le fibre vegetali, contenute in frutta, verdura, cereali, sono costituenti importanti di una alimentazione corretta. Ve ne sono di 2 tipi: viscosi e non viscosi. Le fibre viscosi comprendono pectine, gomme, mucillagini mentre le fibre non viscosi includono cellulosa, emicellulosa, lignina. Sono stati dimostrati molteplici effetti benefici delle fibre vegetali viscosi a livello del tratto gastrointestinale e a livello metabolico con riduzione di CT, LDL-C e TG (14).

### Conclusioni

L'alimentazione costituisce un elemento fondamentale per lo sviluppo del bambino. Nella società attuale spesso i bambini seguono una alimentazione ipercalorica, sbilanciata, caratterizzata da un elevato consumo di grassi e zuccheri a rapido assorbimento ed un ridotto consumo di alimenti di origine vegetale e integrale. Nei bambini dislipidemi un adeguato controllo dietetico, sotto la supervisione del pediatra, costituisce il primo approccio.

Il pediatra deve offrire ai genitori un valido supporto per correggere, sin dalle prime settimane di vita, eventuali errori nell'alimentazione, limitando così il rischio di complicanze

cardiovascolari in età adulta. Tale obiettivo si raggiunge promuovendo l'allattamento al seno o indirizzando la scelta verso formule supplementate con PUFA, particolarmente nei bambini piccoli per età gestazionale e nei pretermine. È necessario inoltre fornire indicazioni in merito a orario dei pasti, quantità e qualità del cibo, come indicato dalle linee guida per una dieta corretta. Qualora il solo controllo alimentare (dieta mediterranea, Step 1, Step 2) non sia sufficiente per il controllo delle alterazioni del profilo lipidico, valido è l'apporto fornito dalla nutraceutica che tuttavia non può essere affidata alla libera scelta del paziente ma va sottoposta ad un monitoraggio specialistico.

### BIBLIOGRAFIA

1. Koletzko B, Lien E, Agostoni C, Bohles H, Campoy C, Cetin I, Decsi T, Dudenhausen J, Dupont C, Forsyth S, Hoesli I, Holzgreve W, Lapillonne A, Putet G, Secher NJ, Symonds M, Szajewska H, Willatts P, Uauy R. The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *J Perinatal Med* 2008;36:5-14.
2. Agostoni C, Riva E, Scaglioni S, Marangoni F, Radaelli G, Giovannini M. Dietary fats and cholesterol in Italian infants and children. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1384S-1391S.
3. Atkin LM, Davies P. Diet composition and body composition in preschool children. *Am J Clin Nutr* 2000;72:15-21.
4. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Cholesterol in Childhood. *Pediatrics* 1998;101:141-147.
5. Daniels SR. Diet and Primordial Prevention of Cardiovascular Disease in Children and Adolescents. *Circulation* 2007;116:973-974.
6. Rask-Nissila L, Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project (STRIP) *Circulation* 2000;102:1477-1483.
7. Lauer RM, Obarzanek E, Hunsberger SA, Van Horn L, Hartmuller VW, Barton BA, Stevens VJ,

LA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE NEL BAMBINO E NELL'ADOLESCENTE  
RUOLO DELLA COLESTEROLEMIA

---

- Kwiterovich PO Jr, Franklin FA Jr, Kimm SYS, Lasser NL, Simons-Morton DG. Efficacy and safety of lowering dietary intake of total fat, saturated fat, and cholesterol in children with elevated LDL cholesterol: the Dietary Intervention Study in Children. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1332S-1342S.
8. Sanchez-Bayle M, Soriano-Guillen L. Influence of dietary intervention on growth in children with hypercholesterolaemia. *Acta Paediatr* 2003;92:1043-1046.
  9. Decarlis S, Giovannini M. Proposta di linee guida per la prevenzione in età pediatrica dell'aterosclerosi. Società Italiana di Nutrizione Pediatrica. [www.clinped.unimi.it/lineegui.it](http://www.clinped.unimi.it/lineegui.it)
  10. Giovannini M, Decarlis S. Nutrizione ed aterosclerosi. *Riv Ital Pediatr* 1999;25:592-597.
  11. Serra-Majem LI, Ribas L, Garcia A, Perez-Rodrigo C, Aranceta J. Nutrient adequacy and Mediterranean Diet in Spanish school children and adolescents. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:S35-S39.
  12. Covas MI, Ruiz-Gutierrez V, De La Torre R. Minor components of olive oil: evidence to date of health benefits in humans. *Nutr Rev* 2006;64:S20-S30.
  13. Singer P, Huve J. Effect of Omega-3-fatty acids on lipoprotein metabolism. Different effects in various phenotypes. *Fortschr Med* 1991;109:476-479.
  14. Kwiterovich PO. The role of fiber in the treatment of hypercholesterolemia in children and adolescents. *Pediatrics* 1995:S1005-S1009.

### **Attività motoria e sportiva**

L'attività fisica (AF) regolare e costante deve essere alla base della prevenzione delle patologie cardiovascolari pertanto deve essere praticata e particolarmente in età pediatrica.

Quando si parla di AF è importante fare delle distinzioni: in base alle ultime linee guida l'AF viene identificata in "ogni forma di movimento del corpo prodotta dall'apparato muscolo scheletrico che comporta un dispendio energetico" (1). "L'esercizio fisico", invece, può essere identificato come una "forma di AF definita come movimento del corpo pianificato, strutturato e ripetitivo finalizzato a migliorare o mantenere uno o più componenti della buona forma fisica". La fitness fisica consiste in "una serie di attributi raggiunti nel campo delle abilità a compiere AF" e l'AF "per la salute" è una definizione utilizzata per evidenziare i benefici di salute legati all'AF.

Recenti studi effettuati in soggetti pediatrici che praticano AF dimostrano:

- livelli meno elevati di CT e TG e più elevati di HDL-C;
- minore frequenza di sovrappeso;
- livelli meno elevati di pressione arteriosa;
- aumento della sensibilità all'insulina ed incremento della tolleranza al glucosio;
- minore rischio di diventare fumatori (2-5).

Da ciò emerge l'importanza di incoraggiare l'AF nei bambini e negli adolescenti e a tale scopo è importante la sensibilizzazione ed il coinvolgimento della famiglia in un unico programma di AF che includa principalmente attività ludico-sportiva (bicicletta, gioco

all'aperto, camminate etc.) (6). In tal modo si ottengono numerosi benefici sulla loro crescita e sul loro sviluppo, riducendo il rischio d'insorgenza di patologie croniche e migliorando le loro condizioni fisiche e il loro stato di benessere. Oltre al costante esercizio fisico quotidiano (circa 60 m'/die) risulta utile durante queste fasi di crescita, almeno due volte a settimana, svolgere attività volte a sviluppare l'apparato osseo, a rafforzare la muscolatura e a renderla più flessibile. Recentemente è stato dimostrato come i bambini fino ai 9 anni di età necessitano di 120 m' al giorno e quelli con età pari a 15 anni di 90 m' al giorno per ridurre il rischio di patologie cardiovascolari (6).

Esistono differenze tra i due sessi nella predisposizione all'AF. Le adolescenti sono meno inclini al movimento e occupano più del 69% del tempo di veglia in attività sedentarie mostrando una riduzione della fitness cardiorespiratoria indipendentemente dall'età e dal BMI (7). È dimostrata l'influenza negativa della sedentarietà sulla fitness cardiorespiratoria nelle ragazze che praticano scarsa AF (<60 m'/die) rispetto a chi la pratica più intensivamente (>60 m'/die). Possiamo aggiungere peraltro che dal punto di vista metabolico l'AF e la fitness cardiorespiratoria influenzano in maniera indipendente diversi fattori di rischio metabolico nell'adolescenza (8).

L'educazione all'AF appare adeguatamente proporzionata e strettamente correlata al livello di istruzione di ogni singolo soggetto, come è possibile evidenziare dal grafico pubblicato su National Health Interview Survey (9) (figura 1).



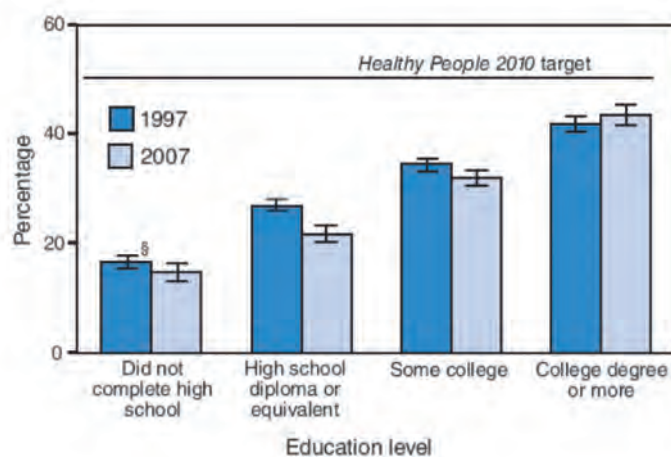


Figura 1. Correlazione tra grado di istruzione e attività fisica (9)

Uno studio condotto in 19 soggetti di età compresa tra gli 8 e i 17 anni con un BMI superiore alla norma ha dimostrato che 14 giorni di regime dietetico stretto caratterizzato da un basso apporto di colesterolo (100 mg/die), associato all'esercizio fisico quotidiano (2,5 h/die per 2 settimane), migliorano l'assetto lipidico ed i parametri biochimici di attivazione e stress endoteliale (riduzione della superossido deidrogenasi e della idrogeno perossidasi, dell'attivazione delle cellule endoteliali e delle proteine dell'infiammazione), marcatori precoci di aterosclerosi (10).

Se il connubio tra AF e decremento ponderale induce una significativa riduzione del rischio cardiovascolare è pur vero che in assenza della perdita di peso la sola AF non è in grado di migliorare lo stress ossidativo nei bambini in sovrappeso (11). Le cellule adipose producono adipochine, molecole che incrementano lo stress ossidativo e promuovono così il processo di aterosclerosi. L'esercizio fisico migliora la fitness cardiorespiratoria e l'iperinsulismo, come dimostrato durante il test da carico di glucosio, ma fallisce nel migliorare le concentrazioni di adipochine. Pertanto l'AF e il decremento ponderale riducono il rischio

cardiovascolare con meccanismi distinti e sinergici. (11).

Se è fuori discussione che l'obesità si associ ad una maggiore morbilità e mortalità e che l'incremento dell'AF e/o della fitness cardiorespiratoria riducano la mortalità e la morbilità per MCV non tutti gli autori sono concordi nel ritenere che i benefici dell'AF siano in parte indipendenti dal calo ponderale: i soggetti obesi ne traggono comunque giovamento (12).

Di notevole utilità risulta l'attuazione di un adeguato programma di AF dopo le ore scolastiche. Uno studio eseguito su un gruppo di 92 bambini cinesi con un BMI di 22.4-34.1 Kg/m<sup>2</sup>, sottoposti a regime dietetico o ad una adeguata AF (1h/die per 4 volte a settimana per un totale di 10 settimane) o ad entrambi i regimi presentavano riduzione dell'obesità centrale e della circonferenza fianchi ( $P < 0.05$  e  $P < 0.01$ ), indipendentemente dalla perdita di peso, e della riduzione di LDL-C ( $p = 0.037$ ). La riduzione dell'adiposità centrale era positivamente correlata alla compliance all'esercizio ( $r = 0.34$ ,  $P = 0.01$ ) ed il decremento di LDL-C correlava positivamente con la riduzione del grasso viscerale ( $r = 0.222$ ,  $P = 0.048$ ). L'esercizio fisico migliorava inoltre la sensibilità all'insulina.

È riconosciuto che i benefici effetti dell'AF sulla sensibilità all'insulina provengano da un effetto combinato tra l'incremento della massa magra e la riduzione della massa grassa. Probabilmente solo un'ora di AF con o senza dieta non ha un significativo impatto sulla massa magra; sarebbe altresì importante modulare l'AF per ottenere un guadagno in termini di massa magra più che di perdita di peso, proprio nell'ottica di un miglioramento della insulino sensibilità (13). In uno studio pubblicato su *Journal of the American College of Cardiology*, una casistica di bambine prepuberi, affette da obesità ed ipertensione arteriosa, rigidità vascolare, IR, livelli elevati di proteina C reattiva, alti livelli di lipoproteine e di colesterolo, sottoposte per 3 mesi ad un esercizio fisico di gruppo articolato in 60 m' al giorno per 3 volte a settimana hanno ottenuto un decremento dall'esercizio dei valori pressori, del BMI associato ad una riduzione dell'adiposità addominale e ad un incremento della massa magra e della fitness cardiorespiratoria (14).

Particolare attenzione va posta al ruolo dell'AF in bambini FH, poichè, come dimostra uno studio condotto su 147 bambini FH, hanno un rischio di sviluppare obesità analogo a quello della popolazione generale. In soggetti FH, il grado di obesità è correlato con la sedentarietà ed il BMI dei familiari (15).

### Conclusioni

In conclusione possiamo affermare che se è vero che AF e decremento ponderale inducono effetti metabolici positivi riducendo il rischio cardiovascolare è pur vero che la sola AF non è sufficiente isolatamente a ridurre lo stress ossidativo e dunque l'insorgenza di aterosclerosi, la cui patogenesi è riconducibile alla produ-

zione di adipochine da parte delle cellule adipose. Al fine di avviare misure efficaci a contrastare l'incremento di patologie cardiovascolari è necessario adottare un approccio complessivo, integrato e multidisciplinare, includere una varietà di azioni complementari dimostrate efficaci e valutabili (agire sui comportamenti individuali, sul contesto sociale e culturale delle comunità favorendone l'assunzione di responsabilità, agire sulla modifica dell'ambiente fisico e sul coinvolgimento dei decisori per l'istituzione di politiche locali sostenibili e appropriate), comunicare in modo efficace per aumentare l'attenzione sul problema ed incoraggiare il cambiamento.

### BIBLIOGRAFIA

1. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep* 1985;100:126-131.
2. Kelley GA, Kelley KS. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in men: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Mens Health Gend* 2006;3:61-70.
3. Kodama S, Tanaka S, Saito K, Shu M, Sone Y, Onitake F, Suzuki E, Shimano H, Yamamoto S, Kondo K, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007;167:999-1008.
4. Tran ZV, Weltman A, Glass GV, Mood DP. The effects of exercise on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis of studies. *Med Sci Sports Exerc* 1983;15:393-402.
5. Chen LJ, Fox KR, Haase A, Wang JM. Obesity, fitness and health in Taiwanese children and adolescents. *Eur J Clin Nutr*. 2006;60:1367-1375.
6. Council on Sports Medicine and Fitness; Council on School Health. Active healthy living: prevention of childhood obesity through increased physical activity. *Pediatrics* 2006;117:1834-1842.
7. Martinez-Gomez D, Ortega FB, Ruiz JR, Vicente-

LA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE NEL BAMBINO E NELL'ADOLESCENTE  
RUOLO DELLA COLESTEROLEMIA

---

- Rodriguez G, Veiga OL, Widhalm K, Manios Y, Béghin L, Valtueña J, Kafatos A, Molnar D, Moreno LA, Marcos A, Castillo MJ, Sjöström M; HELENA study group. Excessive sedentary time and low cardiorespiratory fitness in European adolescents: the HELENA study. *Arch Dis Child* 2011;96:240-246.
8. Steele RM, Brage S, Corder K, Wareham NJ, Ekelund U. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome in youth. *J Appl Physiol* 2008;105:342-351.
  9. National Health Interview Survey, United States, 1997 and 2007.
  10. Roberts CK, Chen AK, Barnard RJ. Effect of a short-term diet and exercise intervention in youth on atherosclerotic risk factors. *Atherosclerosis* 2007;191:98-106.
  11. Kelly AS, Steinberger J, Olson TP, Dengel DR. In the absence of weight loss, exercise training does not improve adipokines or oxidative stress in overweight children. *Metabolism* 2007;56:1005-1009.
  12. Hainer V, Toplak H, Stich V. Fat or fit: what is more important? *Diabetes Care* 2009;32:S392-397.
  13. Sun MX, Huang XQ, Yan Y, Li BW, Zhong WJ, Chen JF, Zhang YM, Wang ZZ, Wang L, Shi XC, Li J, Xie MH. One-hour after-school exercise ameliorates central adiposity and lipids in overweight Chinese adolescents: a randomized controlled trial. *Chin Med J* 2011;124:323-329.
  14. Farpour-Lambert NJ, Aggoun Y, Marchand LM, Martin XE, Herrmann FR, Beghetti M. Physical activity reduces systemic blood pressure and improves early markers of atherosclerosis in pre-pubertal obese children. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2396-2406.
  15. Thavendiranathan P, Jones E, Han RK, Cullen-Dean G, Helden E, Conner WT, McCrindle BW. Association between physical activity, adiposity, and lipid abnormalities in children with familial hyperlipidemia. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:59-64.



### ***Nutraceutica***

Nell'ambito del trattamento dell'ipercolesterolemia del bambino un nuovo approccio è rappresentato oggi dalla nutraceutica che si avvale dell'impiego di principi naturali che possono essere addizionati ai cibi ("cibi funzionali") o utilizzati come integratori (tabella 1).

Si definisce nutraceutico un alimento, o una parte di esso, che dimostri in maniera soddisfacente di avere effetti positivi su una o più funzioni specifiche dell'organismo, in modo tale che sia rilevante per il miglioramento dello stato di salute e di benessere e per la prevenzione e/o trattamento di una patologia.

I progressi nell'ambito della medicina preventiva vanno di pari passo con quelli nel campo dell'alimentazione e della nutraceutica. Negli ultimi anni la ricerca alimentare è stata infatti focalizzata sull'identificazione di componenti alimentari biologicamente attivi ed efficaci nel

ridurre il rischio di sviluppare malattie croniche, tra cui le MCV. In questo ambito risultano utili per il trattamento non farmacologico di bambini affetti da dislipidemie i cibi funzionali e gli integratori alimentari con effetto ipocolestemizzante e/o ipotrigliceridemizzante, per i quali sono sempre più frequenti i richiami relativi alla salute (health claim) da parte dei media. Nell'ambito dei cibi funzionali esiste un'ampia scelta di alimenti integrati come ad esempio yogurt, pane, oli, margarine o uova. Inoltre si trovano in commercio numerosi e vari integratori. Parallelamente al crescente interesse per questa categoria di prodotti è emersa però la necessità di definire e regolamentare al meglio la loro assunzione e il loro impiego al fine di chiarirne efficacia e sicurezza. Pertanto il loro impiego deve essere indicato e monitorato dal pediatra.

LA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE NEL BAMBINO E NELL'ADOLESCENTE  
 RUOLO DELLA COLESTEROLEMIA

**Integratori alimentari**

Tabella 1. Principali cibi funzionali ed integratori

Componente alimentare attivo	Fonte naturale	Cibo funzionale o integratore	Effetto e meccanismo d'azione
<b>Fibre</b>	Cereali (avena, orzo) Legumi, frutta, Plantago Psyllium	Concentrati di fibre	Riduzione CT e LDL-C: ↓ assorbimento intestinale del colesterolo ↓ assorbimento intestinale acidi biliari; inibizione sintesi epatica acidi grassi; ↓ apporto energetico totale
<b>Fitosteroli</b>	Oli vegetali (oliva, mais, arachidi, soia) Frutta e verdura Frutta in guscio	Yogurt Latte Margarina Pane Grissini Succo di frutta	Riduzione CT e LDL-C: ↓ assorbimento intestinale del colesterolo
<b>Polifenoli Flavonoidi</b>	Frutta, verdura, legumi, olio d'oliva, vino rosso, thè, cioccolato fondente		↓ stress ossidativo e disfunzione endoteliale ↓ aggregazione piastrinica
<b>Proteine della soia</b>	Germogli di soia Latte e yogurt, Olio e salsa di soia Miso Tofu	Farine di soia Proteine di soia concentrate	Riduzione CT e LDL-C: ↑ espressione LDL-R con ↑ uptake LDL ↑ escrezione acidi biliari
<b>Riso rosso fermentato</b>	Riso rosso fermentato con <i>Monascus purpureus</i>	Estratto di riso rosso fermentato con <i>Monascus purpureus</i>	Riduzione CT e LDL-C: inibizione HMG-CoA reduttasi
<b>Acidi grassi omega3 (EPA e DHA)</b>	Pesce Frutta in guscio	Latte Uova Integratori con ω3	Diminuzione TG e CT: inibizione secrezione epatica di VLDL Rilassamento muscolatura liscia arterie; ↓ Aggregabilità piastrinica; Attivazione fibrinolisi; Controllo adipogenesi

**PROTEINE DELLA SOIA**

L'assunzione nella dieta quotidiana di proteine vegetali, ed in particolare di proteine della soia, costituisce un ulteriore strumento per ridurre i livelli della colesterolemia. Le proteine della soia possono essere introdotte nell'alimentazione in alternativa alle proteine animali oppure possono sostituire altre fonti caloriche quali carboidrati o grassi. Tra i prodotti contenenti soia sono disponibili latte, yogurt, olii, farine ed altri (tofu, miso).

I primi studi sugli effetti della soia in soggetti

ipercolesterolemici risalgono agli anni '70. Tali ricerche, condotte inizialmente in soggetti adulti, hanno dimostrato un significativo effetto ipocolesterolemizzante delle proteine della soia, con maggiori benefici nei soggetti con ipercolesterolemia severa (1). Tali risultati sono stati successivamente confermati anche in ambito pediatrico, per il trattamento di bambini affetti sia da ipercolesterolemia primitiva che secondaria a patologie renali. In un studio italiano multicentrico condotto su 16 bambini affetti da FH è stato osservato un calo medio dei livelli di

CT del 22% dopo 8 settimane di assunzione di proteine della soia in quantità pari al 90% delle proteine totali (20% delle calorie totali), con un apporto di carboidrati del 55% e di lipidi del 25% (2). Questi risultati sono stati successivamente confermati da Widhalm et al. in bambini affetti da FH o ipercolesterolemia poligenica (3).

Il meccanismo di azione delle proteine della soia sui processi di assorbimento ed escrezione del colesterolo è ancora oggetto di dibattito. L'effetto principale dipenderebbe dall'aumentata espressione di LDL-R indotta dalla particolare composizione aminoacidica di tali proteine, con un conseguente aumento dell'uptake e della degradazione delle LDL. Risulta inoltre importante l'aumentata escrezione degli acidi biliari determinata dalle fibre della soia.

In passato è stato infine ipotizzato da alcuni ricercatori che l'effetto ipocolesterolemizzante potesse dipendere dalla presenza di isoflavoni (genisteina, daidzeina o loro coniugati, agliconi e glucosidi) ma tale ipotesi non è stata successivamente confermata. Ad essi viene comunque attribuita una modesta attività anti-ossidante che potrebbe essere utile nel prevenire e ridurre l'ossidazione delle LDL alla base del processo aterosclerotico.

### FIBRE VEGETALI

Le fibre alimentari costituiscono un'importante componente della dieta. Frutta, verdura, cereali integrali e cereali ne sono le principali fonti. Possono essere suddivise in 2 gruppi: fibre viscosi (pectine, gomme e mucillagini, in precedenza classificate come fibre idrosolubili) e fibre non viscosi (cellulosa, emicellulosa e lignina, precedentemente classificate come fibre insolubili), utili per la loro azione di massa. Le viscosi a loro volta possono essere totalmente solubili (oligosaccardi, prebiotici) o formanti

gel. Le fibre gel forming sono caratterizzate dalla loro viscosità e dalla fermentescibilità che variano molto da fibra a fibra e caratterizzano la loro azione. La viscosità esplica la sua azione a livello metabolico-ormonale, mentre la fermentazione migliora la formazione di acidi grassi a catena corta (SCFA) ed aumenta la proliferazione di batteri salutari (4) a livello colico migliorando così tutto il trofismo colico.

Nell'adulto studi osservazionali hanno dimostrato che il consumo di grandi quantità di fibre alimentari è associato a più bassi tassi di MCV, ictus e malattie vascolari periferiche e che i principali fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione, diabete, obesità e dislipidemia) sono meno comuni in soggetti con maggiore consumo di fibre (5). Uno studio prospettico di coorte, condotto su una popolazione di 3588 individui, ha riportato un'associazione inversa tra consumo di fibre di cereali e rischio di ictus ischemico ed un trend di ridotto rischio di cardiopatia ischemica (6). Tuttavia lo studio Diet and reinfarction trial (DART) ha dimostrato che l'aumentata assunzione di fibre non ha influito sulla recidiva di IMA e sulla mortalità coronarica o per tutte le cause (7). Lo studio di coorte Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED), condotto in soggetti con DM2, ha dimostrato che l'aumento di apporto dietetico di fibre si associa con una significativa riduzione del peso corporeo, della circonferenza addominale, della pressione arteriosa, della glicemia, e con un aumento dell'HDL-C (8).

Il glucomannano ad alta viscosità ha dimostrato una capacità ipolipidemizzante da 3 a 5 volte maggiore di quella di psyllium, del guar e dei prodotti d'avena (9). Il glucomannano nel trattamento di soggetti affetti da DM2 migliora il controllo glicemico, quello lipidico e la pressione sistolica ed è stato poi ipotizzato che il gel formato dal glucomannano aumenti la vi-

scosità della massa del cibo ingerito, interferendo sul suo assorbimento a livello dell'intestino tenue, diminuendo così il glucosio post-prandiale e la secrezione di insulina, contribuendo a migliorare, nel lungo termine, l'IR. È stato dimostrato inoltre che il glucomannano può inibire l'assorbimento del colesterolo nel tratto digiunale e l'assorbimento degli acidi biliari nell'ileo, migliorando i livelli plasmatici del CT, LDL-C e ApoB, anche in soggetti ipercolesterolemici in età pediatrica (10).

Una metanalisi di 14 studi (N = 531) ha dimostrato che il glucomannano sembra avere benefici effetti sul CT, LDL-C, TG, peso corporeo, glicemia a digiuno, ma non sull'HDL-C o sulla pressione arteriosa (11).

Sulla base delle evidenze scientifiche l'EFSA (European Food Safety Authority) ha dichiarato il glucomannano efficace nel mantenere normali i valori di colesterolo.

Recentemente poi si è dimostrato che il glucomannano, oltre ad esplicare azione meccanica a livello gastrico, azione metabolica con rallentato assorbimento di nutrienti ed azione regolatrice dell'insulina, esplica anche una efficace azione a livello ormonale tramite l'aumento di ormoni della sazietà (CCK, PEPTIDE YY, GLP1 e leptina) e diminuzione degli ormoni agenti sul senso di fame (greлина, GIP). Su questo fattore molto influisce la fermentazione colica. Con tali azioni riesce a combattere sia la "satiety" che la "satiatiati" perché aumentando i bifidobatteri e modificando così la flora, può aumentare il numero di cellule L intestinali e i loro prodotti di secrezione GLP1 e peptide YY ed influire positivamente anche sulla secrezione di greлина e leptina.

### STEROLI E STANOLI

Gli steroli vegetali (fitosteroli) e gli stanoli vegetali (fitostanoli) sono costituenti naturali

delle piante strutturalmente simili al colesterolo, che riducono l'assorbimento del colesterolo a livello intestinale, con meccanismo competitivo, diminuendo così le concentrazioni plasmatiche di LDL-C. Sono abbondanti negli oli vegetali e nell'olio d'oliva, ma anche nella frutta e nelle noci. I recenti progressi tecnologici hanno consentito la produzione di prodotti alimentari come la margarina, latte, yogurt e cereali arricchiti con steroli/stanoli con proprietà ipocolesterolemizzanti.

Nell'ottica di una prevenzione primaria e secondaria il NCEP ATP III raccomanda nell'adulto, sin dal 2001, una strategia dietetica con alimenti arricchiti con fitosteroli (12). Successivamente sia l'European Current Dietary Guidelines che l'AHA hanno indicato gli steroli vegetali come opzione terapeutica in soggetti con elevati livelli di colesterolo (13,14).

Una metanalisi di 41 trials condotti in soggetti adulti ha mostrato che l'aggiunta di 2 g/die di stanoli o steroli riduce di circa il 10-11% le concentrazioni di LDL-C, senza alcun effetto, però, su HDL-C e/o sulle VLDL (15). È stato osservato che la diminuzione dell'LDL-C è maggiore quando gli steroli vegetali vengono aggiunti a latte (15.9%) e yogurt (8.6%), meno quando aggiunti a pane (6.5%) e cereali (5.4%) (16).

Recenti linee guida hanno posto l'accento sulla necessità di grandi studi epidemiologici per valutare la sicurezza dell'integrazione alimentare con fitosteroli (17).

Scarsi sono gli studi condotti in età pediatrica e non solo limitati a soggetti con FH bensì estesi a ragazzi affetti da altre forme di ipercolesterolemia primitiva (18). L'efficacia di tale impiego sembrerebbe tuttavia limitata a ridurre i livelli ematici di LDL-C ma non a migliorare la funzione endoteliale, valutata mediante FMD, in bambini con FH e trattati con stanoli vegetali (19).

### POLIFENOLI, FLAVONOIDI

I polifenoli, prodotti del metabolismo secondario delle piante, costituiscono una numerosa famiglia di molecole organiche largamente presenti nei vegetali (frutta, verdura, legumi, erbe, spezie, steli, fiori e tè, olio d'oliva, vino rosso ecc.). In molti paesi vengono consumati quali componenti di una corretta e sana alimentazione (20). Studi epidemiologici hanno dimostrato che una dieta ricca in polifenoli riduce gli eventi cardiovascolari nella popolazione generale e in pazienti a rischio per MCV (21).

Gli effetti benefici derivati dai polifenoli sembrano essere mediati da meccanismi biochimici che agiscono in modo indipendente o sinergico. Infatti, studi in vivo hanno dimostrato che i polifenoli possono esercitare effetti antiaterosclerotici nelle prime fasi di sviluppo dell'aterosclerosi (ad esempio diminuzione dell'ossidazione delle LDL), migliorare la funzione endoteliale e aumentare il rilascio di ossido nitrico (potente vasodilatatore), modulare l'infiammazione e il metabolismo dei lipidi (effetto ipolipemizzante). È stato dimostrato che i polifenoli contenuti nel cioccolato fondente esercitano un effetto antiaggregante piastrinico con azione antiossidante mediante l'inibizione dei radicali liberi dell'ossigeno (ROS), generati dalla ossido nitrico sintasi 2 (NOX2), e riduzione della sintesi di isoprostani (8-iso-PGF2 $\alpha$ ) (22). Dati recenti indicano che il consumo di melograno per 18 e 36 mesi in pazienti con pregresso IMA e stenosi dell'arteria carotidea, rispettivamente, ha rallentato la progressione dell'aterosclerosi. Tale effetto è stato attribuito all'azione antiossidante dei polifenoli del melograno (23). I polifenoli presentano inoltre proprietà antiossidanti e modulanti le funzione cellulari coinvolte in processi di trombosi (24), antiinfiammatorie (25) e anti-ipertensive (26).

### LIEVITO DI RISO ROSSO (*Monascus Purpureus*)

Un composto naturale in grado di ridurre i livelli del colesterolo è l'estratto di lievito di riso rosso (*Monascus purpureus*), che contiene la monacolina K, un inibitore della HMG-CoA reductasi. La monacolina K o lovastatina è una statina naturale prodotta dalla fermentazione del riso rosso, pratica da secoli utilizzata in Oriente ed in seguito risultata efficace nel controllo della colesterolemia. Si tratta pertanto di una sostanza che, per le basse dosi di statina presenti nelle formulazioni del commercio, viene resa disponibile quale integratore. Il suo impiego richiede pertanto cautela soprattutto in età pediatrica ed impone controlli clinici e biochimici analoghi a quelli abitualmente effettuati in corso di somministrazione di farmaci. Una metanalisi che ha coinvolto 9625 pazienti ed esaminato 93 trials randomizzati ha mostrato una riduzione oltreché del CT ed LDL-C anche dei TG con aumento di HDL-C (27).

L'unica esperienza nota in età pediatrica con estratto di lievito di riso rosso, associato a policosanoli, ha dimostrato l'efficacia e tollerabilità del suo utilizzo in bambini affetti da ipercolesterolemia primitiva. Lo studio ha dimostrato una riduzione significativa sia di CT (18.5%) che di LDL-C (25.1%) e di ApoB (25.3%) (28).

### BIBLIOGRAFIA

1. Sirtori CR, Agradi E, Mantero O, Gatti E. Soybean protein diet in the treatment of type II hyperlipoproteinemia. *Lancet* 1977; i:275-277.
2. Gaddi A, Descovich GC, Nosedà G, Fragiaco C, Nicolini A, Montanari G, Vanetti G, Sirtori M, Gatti E, Sirtori R. Hypercholesterolemia treated by soybean protein diet. *Arch Dis Child* 1987;62:274-278.
3. Widhalm K, Brazda G, Schneider B, Kohl S. Effect of soy protein diet versus standard low fat, low cholesterol diet on lipid and lipoprotein levels in children with familial or polygenic hyper-



LA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE NEL BAMBINO E NELL'ADOLESCENTE  
RUOLO DELLA COLESTEROLEMIA

---

- cholesterolemia. *J Pediatr* 1993;123:30–34.
- Mizutani T, Mitsuoka T. Effect of konjac mannan on spontaneous liver tumorigenesis and fecal flora in C3H/He male mice. *Elsevier Scientific Publishers Ireland Cancer Letters*, 1982;17:27–32.
  - Anderson JW, Baird P, Davis RH Jr, Ferreri S, Knudtson M, Koraym A, Waters V, Williams CL. Health benefits of dietary fiber. *Nutr Rev* 2009;67:188–205.
  - Mozaffarian D, Kumanyika SK, Lemaitre RN, Olson JL, Burke GL, Siscovick DS. Cereal, fruit, and vegetable fiber intake and the risk of cardiovascular disease in elderly individuals. *JAMA* 2003;289:1659–1666.
  - Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, Elwood PC, Deadman NM. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989;2:757–761.
  - Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Basora-Gallisa J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, Fiol M, Gómez-Gracia E, López-Sabater MC, Escoda R, Pena MA, Diez-Espino J, Lahoz C, Lapetra J, Sáez G, Ros E; PREDIMED Study Investigators. Effects of dietary fibre intake on risk factors for cardiovascular disease in subjects at high risk. *J Epidemiol Community Health* 2009;63:582–588.
  - Vuksan V, Sievenpiper J, Xu Z. Konjac-Mannan and American Ginseng: Emerging Alternative Therapies for Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Coll Nutr* 2001;20:370S–380S.
  - Martino F, Martino E, Morrone F, Carnevali E, Forcone R, Niglio T. Effect of dietary supplementation with glucomannan on plasma total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol in hypercholesterolemic children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15:174–180.
  - Sood N, Baker WL, Coleman CI. Effect of glucomannan on plasma lipid and glucose concentrations, body weight, and blood pressure: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1167–1175.
  - Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001;285:2486–2497.
  - Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, Franklin B, Kris-Etherton P, Harris WS, Howard B, Karanja N, Lefevre M, Rudel L, Sacks F, Van Horn L, Winston M, Wylie-Rosett J. Summary of American Heart Association diet and lifestyle recommendations revision 2006. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:2186–2191.
  - European Commission. General view of the scientific committee on food on the long-term effects of the intake of elevated levels of phytosterols from multiple dietary sources, with particular attention to the effects of beta-carotene, 2002. Available from: <http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/index.en.html> [Assessed June 2010].
  - Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 2003;78:965–978.
  - Clifton PM, Noakes M, Sullivan D, Erichsen N, Ross D, Annison G, Fassoulakis A, Cehun M, Nestel P. Cholesterol-lowering effects of plant sterol esters differ in milk, yoghurt, bread and cereal. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:503–509.
  - Weingartner O, Bohm M, Laufs U. Controversial role of plant sterol esters in the management of hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2009;30:404–409.
  - Guardamagna O, Abello F, Baracco V, Federici G, Bertucci P, Mozzi A, Mannucci L, Gnasso A, Cortese C. Primary hyperlipidemias in children: effect of plant sterol supplementation on plasma lipids and markers of cholesterol synthesis and absorption. *Acta Diabetol* 2011;48:127–133.
  - Jakuli L, Vissers MN, Rodenburg J, Wiegman A, Trip MD, Kastelein JJ. Plant stanols do not restore endothelial function in pre-pubertal children with familial hypercholesterolemia despite reduction of low-density lipoprotein cholesterol levels. *J Pediatr* 2006;148:495–500.
  - Beecher GR. Overview of dietary flavonoids: Nomenclature, occurrence and intake. *J Nutr* 2003;133:3248S–3254S.
  - Bayard V, Chamorro F, Motta J, Hollenberg NK. Does flavanol intake influence mortality from ni-

- tric oxide-dependent processes? Ischemic heart disease, stroke, diabetes mellitus, and cancer in Panama. *Int J Med Sci* 2007;4:53-58.
22. Carnevale R, Loffredo L, Pignatelli P, Nocella C, Bartimoccia S, Di Santo S, Martino F, Catasca E, Perri L, Violi F. Dark chocolate inhibits platelet isoprostanes via nox2 down-regulation in smokers. *Thromb Haemost.* 2011 Nov 8. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04558.
23. Davidson MH, Maki KC, Dicklin MR, Feinstein SB, Witchger M, Bell M, McGuire DK, Provost JC, Liker H, Aviram M. Effects of consumption of pomegranate juice on carotid intima-media thickness in men and women at moderate risk for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2009;104:936-942.
24. Garc´ıa-Lafuente A, Guillermo´n E, Villares A, Rostagno MA, Martinez JA. Flavonoids as anti-inflammatory agents: Implications in cancer and cardiovascular disease. *Inflamm Res* 2009;58:537-552.
25. Jiang F, Dusting GJ. Natural phenolic compounds as cardiovascular therapeutics: Potential role of their anti-inflammatory effects. *Curr Vasc Pharmacol* 2003;1:135-156.
26. Ghosh D, Scheepens A. Vascular action of polyphenols. *Mol Nutr Food Res* 2009;53:322-331.
27. Liu J, Zhang J, Shi Y, Grimsgaard S, Alraek T, Fonnebo V. Chinese red yeast rice (*monascus purpureus*) for primary hyperlipidemia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med* 2006;1:4.
28. Guardamagna O, Abello F, Baracco V, Stasiowska B, Martino F. The treatment of hypercholesterolemic children: Efficacy and safety of a combination of red yeast rice extract and policosanols. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21:424-429.

## **Farmaci**

Se la dieta ipolipidica non risulta efficace nel controllo della ipercolesterolemia, è indicato l'uso di farmaci ipocolesterolemizzanti, che prudentemente va limitato ai pazienti con ipercolesterolemia severa, specie se in anamnesi familiare emergono casi di morte prematura cardiaca (1, 2, 3, 4). Il trattamento farmacologico deve essere preso in considerazione dopo almeno 6-12 mesi di dieta e in genere solo in bambini di età >8 anni con:

- LDL  $\geq$ 190 mg/dl, senza altri fattori di rischio
  - LDL  $\geq$ 160 mg/dl, se esiste familiarità per MCV in giovane età o se sono presenti 2 o più fattori di rischio quali
    - obesità
    - ipertensione
    - fumo di sigaretta
  - familiarità positiva per MCV precoce in un parente di I o II grado
    - valori di Lipoproteina(a) superiori a 30 mg/dl riconfermato in 2 controlli a distanza\*
    - valori di HDL-C inferiori a 35 mg/dl riconfermato in 2 controlli a distanza\*
- \* criterio non presente nelle raccomandazioni internazionali (5, 6).

### ***Ipocholesterolemizzanti***

#### **A. Resine sequestranti degli acidi biliari**

Queste sostanze sono state le prime ad essere utilizzate nel trattamento delle ipercolesterolemie. Assunte per via orale, agiscono legando gli acidi biliari nell'intestino, determinando un aumento della loro escrezione fecale. La diminuzione degli acidi biliari coinvolti nel circolo entero-epatico comporta un aumento della loro sintesi a partire dal colesterolo. Il CT diminuisce e nel fegato aumenta la sintesi di LDL-R. Con

tale categoria di farmaci si può ottenere una riduzione dei valori di LDL-C tra il 10 ed il 20%, secondo il dosaggio utilizzato (7).

Non essendo assorbite, le resine non provocano effetti collaterali sistemici, ma possono comportare dolore addominale, costipazione e nausea. La loro interferenza con l'assorbimento delle vitamine liposolubili ed altri farmaci impone qualche cautela nel loro impiego. L'unica segnalazione (8) su possibili effetti avversi riguarda valori ridotti di folati, vitamina D e vitamina K, di cui è consigliata la supplementazione. Recentemente è stata segnalata una migliore compliance e tollerabilità con nuovi prodotti, colestilan e colesvelam (9, 10).

#### **B. Inibitori della 3-idrossi-3 metil-glutaril-coenzima A reduttasi o statine**

La HMG-CoA reduttasi è l'enzima che catalizza la conversione dell'HMG-CoA a mevalonato, tappa precoce della biosintesi ex novo del colesterolo. Le statine (inibitori dell'HMG-CoA reduttasi), attraverso l'inibizione competitiva di questo enzima, riducono il colesterolo delle LDL e, di conseguenza, aumentano la sintesi epatica di LDL-R. L'efficacia terapeutica delle varie statine sembra direttamente proporzionale alla durata del trattamento ed è dose-dipendente, sebbene esista una grande variabilità interpersonale di risposta dovuta probabilmente a fattori di origine genetica. L'utilizzo di statine in età pediatrica è in aumento e la letteratura ne riporta dati di sicurezza ed efficacia (11) al punto che sono state inserite come farmaco di prima scelta nel trattamento delle ipercolesterolemie del bambino dall'AAP (12) e dell'AHA (13). Il trattamento con simvastatina riduce del 37% i valori di LDL-C ed aumenta del 22.5% quelli di HDL-C (14). L'efficacia della

terapia, che mostra una grande variabilità interpersonale, è aumentata dal protrarsi del trattamento ed è dose dipendente (15). Anche la pravastatina è stata dimostrata essere efficace in età pediatrica. Come per la simvastatina, ampia è la variabilità interindividuale della risposta terapeutica (16). Risultati analoghi in termini di efficacia si ottengono con la lovastatina (17), mentre i risultati migliori sembrano ottenersi con l'atorvastatina (18, 19). Recentemente, anche l'utilizzo della rosuvastatina è stato dimostrato essere efficace e sicuro in età evolutiva, determinando, sempre con effetto dose dipendente, una riduzione dei valori di LDL-C fino al 50% senza apparenti eventi avversi su crescita e sviluppo (20).

Nel corso degli ultimi anni sono stati studiati in età pediatrica anche gli effetti cosiddetti pleiotropici delle statine mediante valutazione dei parametri di reattività vascolare. In particolare, le statine riducono la suscettibilità delle lipoproteine all'ossidazione, migliorano la funzionalità endoteliale (21) e permettono di ridurre il cIMT (22, 23).

Per molto tempo l'impiego delle statine nei bambini non è stato autorizzato per le possibili complicanze. In Italia questa categoria di farmaci non è univocamente autorizzata all'uso pediatrico. La molecola pravastatina è commercializzata da diverse ditte farmaceutiche, per alcune delle quali è riportato in scheda tecnica che l'uso "non è raccomandato in pazienti <18 anni", per altre invece è riportata l'indicazione all'utilizzo per "bambini e adolescenti (8-18 anni di età) con HeFH". L'inserimento delle statine fra i farmaci di prima scelta per il trattamento delle ipercolesterolemie del bambino da parte dell'AAP ha provocato numerose controversie poiché gli studi effettuati fino ad ora hanno incluso un numero limitato di pazienti e ne hanno valutato sicurezza ed efficacia a

breve-medio termine (durata media massima del follow up 4.5 anni) (24); inoltre, mancano dati di efficacia a lungo termine sulla riduzione della mortalità e morbilità per MCV, oltre che sulla riduzione della mortalità totale.

L'unica categoria di pazienti in età pediatrica per cui esistono evidenze dell'efficacia della terapia in età prepuberale sulla progressione del danno endoteliale è la HeFH. Nel Regno Unito le statine sono consigliate dal National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (NICE Clinical Guideline 71. Identification and management of familial hypercholesterolaemia. Disponibile al sito [www.nice.org.uk/CG071](http://www.nice.org.uk/CG071)) come prima scelta per bambini con FH comprovata da diagnosi certa, con analisi genetica o basata su criteri clinici tradizionali come i Simon Broome Diagnostic Criteria (25). Le complicanze ipotizzate non sono però state confermate negli studi recenti condotti sulla crescita, sullo sviluppo puberale e sulle funzioni endocrinologiche. A causa del loro meccanismo d'azione, le statine potrebbero teoricamente interferire con la produzione degli ormoni a struttura steroidea e provocare deficit vitaminici severi, riducendo la quota di lipoproteine con funzione di trasporto delle vitamine liposolubili. Nonostante ciò, sono in genere ben tollerate e gli effetti avversi (principalmente disfunzione epatica e miotossicità), nella maggior parte dei casi, si sono risolti nel corso del primo mese di terapia senza la necessità di interrompere il trattamento (11).

I risultati di uno studio che ha valutato gli effetti del farmaco sulla qualità della vita hanno dimostrato che il 46% dei soggetti inclusi soffriva a causa della malattia e delle restrizioni derivanti, ma anche che il 62% si sentiva più rassicurato dalla terapia e che nella maggior parte dei casi (81%) la sua durata non provo-

cava ansia (26).

Tutte le statine, tranne la pravastatina, sono lipofili e quindi più del 95% di questi farmaci e dei loro metaboliti attivi è legato alle proteine plasmatiche. Il fegato biotrasforma le statine attraverso il sistema microsomiale dell'enzima citocromo P450 (CYP). La somministrazione di farmaci in associazione con statine che interferiscono con il loro metabolismo a livello dei citocromi determina un aumento potenzialmente tossico delle concentrazioni plasmatiche delle statine (27).

La fluvastatina è metabolizzata per lo più dal CYP2C9 e la pravastatina non è metabolizzata in maniera apprezzabile dal sistema dei citocromi; pertanto è meno probabile che queste due ultime statine possano provocare miopatia se associate a uno dei farmaci predisponenti tale condizione (28).

L'associazione delle statine con altre due classi di farmaci ipolipidemizzanti (fibrati e niacina, poco utilizzati nei bambini) e con gli agenti immunodepressori (es. la ciclosporina) aumenta il rischio di miopatia (29).

### C. Altri farmaci e terapie combinate

La terapia farmacologica combinata viene presa in considerazione nei bambini ed adolescenti in cui l'assetto lipidico non si modifica in modo significativo raggiungendo valori di LDL-C entro i limiti raccomandati (30). Spesso le resine vengono associate alla terapia con statina a basse dosi se la monoterapia individuale non è sufficiente a ridurre adeguatamente le concentrazioni di LDL-C (7). In letteratura, sono sostanzialmente due gli studi principali che hanno valutato efficacia e sicurezza della terapia combinata resina-statina in bambini con FH (31, 32).

L'ezetimibe è il capostipite di una nuova classe di farmaci inibitori selettivi dell'assorbimento

del colesterolo esogeno e biliare a livello intestinale, ma non dell'assorbimento intestinale dei TG e delle vitamine liposolubili. La riduzione ottenibile dei valori di LDL-C è sovrapponibile a quella della colestiramina (20% circa), senza però l'ostacolo della palatabilità.

Nell'uomo l'ezetimibe, associata alle statine, determina un'ulteriore riduzione di LDL-C e permette di diminuire la dose di statine (33,34). Sebbene l'ipercolesterolemia nei bambini di età >8 anni sia già una possibile indicazione al trattamento con ezetimibe, pur avendo dimostrato la capacità di ridurre i livelli di CT e LDL-C (35, 36), mancano studi scientifici adeguati sulla sua efficacia e sicurezza se utilizzata in associazione alle statine (37).

In uno studio effettuato su soggetti in età pediatrica vengono confermati sicurezza e tollerabilità del farmaco, anche se in un lavoro viene segnalato il mancato effetto di miglioramento sulla FMD (33). L'ezetimibe in Italia è autorizzato all'uso solo in pazienti >8 anni affetti da HoFH o da sitosterolemia. Statine ed ezetimibe non sono pertanto prescrivibili nel nostro Paese se non all'interno di trials clinici, con stretto monitoraggio da parte del medico sperimentatore e con il consenso informato del paziente/genitori. L'unica possibile eccezione riguarda la pravastatina, prescrivibile dopo gli 8 anni in bambini affetti da HeFH, verificando che la formulazione scelta preveda l'indicazione all'uso pediatrico. Si raccomanda pertanto che la prescrizione di tali farmaci avvenga solo da parte dei Centri di riferimento, per casi selezionati ad alto rischio, che sostanzialmente riguardano i casi di FH, e preferibilmente dopo il completamento dello sviluppo puberale.

L'esterificazione del colesterolo è considerata promotrice della trasformazione dei macrofagi in cellule schiumose, a sua volta parte dei processi infiammatori alla base delle alterazioni



dell'endotelio e delle conseguenti lesioni aterosclerotiche. L'acil-coenzima A-colesteroloacil-transferasi (ACAT) è l'enzima responsabile dell'acilazione del colesterolo libero intracellulare nella sua forma esterificata. Sono state riconosciute almeno due forme di questo enzima, espresse in siti specifici nei diversi tessuti. Avasimibe, estere del fenil-acilsulfamato attivo per via orale, è un inibitore di entrambe le isoforme di ACAT. Nei modelli animali sembra ridurre i livelli plasmatici di lipidi e influenzare lo sviluppo delle lesioni aterosclerotiche, tramite un effetto stabilizzante le lesioni stesse. Nell'uomo la monoterapia con avasimibe non sembra diminuire i livelli di LDL-C, ma in combinazione con statine sembra avere un effetto ipocolesterolemizzante maggiore della monoterapia con statina (-22% vs. -18 %) (38).

### Conclusioni

I dati riportati in letteratura dimostrano come circa il 10-20% dei bambini e ragazzi presenti placche fibrose nelle coronarie e in aorta e come vi siano riscontri autoptici di stenosi coronariche nel 3.2% di adolescenti. Le strie lipidiche in età evolutiva sembrano direttamente correlate alla concentrazione plasmatica di colesterolo ed i processi ossidativi delle LDL, alla base dei processi di aterosclerosi, sembrano già attivi durante il periodo dello sviluppo. Superfluo ricordare che la lenta progressione di tali condizioni comporta, in età adulta, complicanze coronariche e cardiache. In genere i bambini non presentano segni clinici di aterosclerosi, ma piuttosto segni sub-clinici considerati indicatori indiretti di un processo aterosclerotico già attivo e predittivi per MCV.

Queste conoscenze ci obbligano a considerare l'infanzia come il periodo migliore per acquisire un adeguato stile di vita e abitudini alimentari

corrette nei pazienti a rischio. La dieta, povera di grassi saturi e di colesterolo, deve essere il primo approccio terapeutico da proporre a bambini con alterazioni dell'assetto lipidico perché sicura ed efficace almeno in una parte dei casi. Diversi studi hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza delle statine, confermando un potere ipolipidemizzante (soprattutto sui livelli di LDL-C) maggiore rispetto agli altri trattamenti, comprese le resine sequestranti gli acidi biliari, e hanno dimostrato la loro capacità di migliorare la funzione endoteliale nei bambini. La progressione dei processi aterosclerotici sembra inoltre invertirsi nei bambini in terapia con statine. Il trattamento precoce può allora assumere un potere preventivo nei confronti delle MCV. Nonostante le statine siano considerate ben tollerate, non vi sono studi che dimostrano la loro sicurezza per trattamenti a lungo termine.

Fino a quando la ricerca non riuscirà a risolvere ogni dubbio, il "quando iniziare la terapia" rimane un problema aperto. Oggi sembra prudente riservare l'uso delle statine a quei bambini con ipercolesterolemia genetica e livelli estremamente elevati di LDL-C associati ad altri fattori di rischio, come la familiarità per malattie cardiache premature e bassi livelli di HDL-C.

### BIBLIOGRAFIA

1. National Cholesterol Education Program (NCEP): highlights of the report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1992;89:495-501.
2. Daniels SR, Greer FR and the Committee on Nutrition. Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood. *Pediatrics* 2008;122:198-208.
3. Iughetti L. Drugs for children with hypercholesterolemia: be cautious. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009;22:483-5
4. Iughetti L, Bruzzi P, Predieri B. Evaluation and management of hyperlipidemia in children and

LA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE NEL BAMBINO E NELL'ADOLESCENTE  
RUOLO DELLA COLESTEROLEMIA

---

- adolescents. *Curr Opin Pediatr* 2010;22:485-493.
- Decarlis S, Giovanni M, e Società Italiana di Nutrizione Pediatrica. Raccomandazioni per la prevenzione in età pediatrica dell'aterosclerosi. *Riv Ital Pediatr* 2000;26:13-28.
  - Tonstad S, Knudtson 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.
  - Müller-Nordhorn J, Binting S, Roll S, Willich SN. An update on regional variation in cardiovascular mortality within Europe. *Eur Heart J* 2008;29:1316-1326.
  - Davidson MH. A systematic review of bile acid sequestrant therapy in children with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011;5:76-81.
  - Asami T, Uchiyama M. Treatment of children with familial hypercholesterolemia with colestilan, a newly developed bile acid-binding resin. *Atherosclerosis* 2002;164:381-382.
  - Armani A, Toth PP. Colesevelam hydrochloride in the management of dyslipidemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006;4:283-291.
  - Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Strandberg T, Tonstad S, Gylling H. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;7: Art. No.: CD006401.
  - American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2008;122:198-208.
  - McCordle BW, Urbina EM, Dennison BA, Jacobson MS, Steinberger J, Rocchini AP, Hayman LL, Daniels SR. Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in Youth Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation* 2007;115:1948-1967.
  - Ducobu J, Brasseur D, Chaudron JM, Deslypere JP, Harvengt C, Muls E, Thomson M. Simvastatin use in children. *Lancet* 1992;339:1488.
  - Dirisamer A, Hachemian N, Bucek RA, Wolf F, Reiter M, Widhalm K. The effect of low-dose simvastatin in children with familial hypercholesterolemia: a 1-year observation. *Eur J Pediatr* 2003;162:421-425.
  - Sijbrands EJG, Lombardi MP, Westendorp RGJ, Leuven JA, Meinders AE, Van der Laarse A, Frants RR, Havekes LM, Smelt AH. Similar response to simvastatin in patients heterozygous for familial hypercholesterolemia with mRNA negative and mRNA positive mutations. *Atherosclerosis* 1998;136:247-254.
  - Kwiterovich PO Jr. Safety and efficacy of treatment of children and adolescents with elevated low density lipoprotein levels with a step two diet or with lovastatin. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001;11:30-34.
  - Gandelman K, Glue P, Laskey R, Jones J, LaBadie R, Ose L. An eight-week trial investigating the efficacy and tolerability of atorvastatin for children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatr Cardiol* 2011;32:433-441.
  - McCordle BW, Ose L, Marais D. Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipemia: a multicenter, randomized, placebo controlled trial. *J Pediatr* 2003;142:74-80.
  - Avis HJ, Hutten BA, Gagné C, Langslet G, McCordle BW, Wiegman A, Hsia J, Kastelein JJ, Stein EA. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1121-1126.
  - de Jongh S, Ose L, Szamosi T, Gagné C, Lambert M, Scott R, Perron P, Dobbelaere D, Saborio M, Tuohy MB, Stepanavage M, Sapre A, Gumbiner B, Mercuri M, van Trotsenburg AS, Bakker HD, Kastelein JJ; Simvastatin in Children Study Group. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. *Circulation* 2002;106:2231-2237.
  - Wiegman A, de Groot E, Hutten BA, Rodenburg J, Gort J, Bakker HD, Sijbrands EJ, Kastelein JJ. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolemia. *Lancet* 2004;363:369-370.

23. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, Rodenburg J, Gort J, Bakker HD, Sijbrands EJ, Kastelein JJ. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:331-337.
24. Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, van Trottenburg AS, van der Graaf A, de Groot E, Wijburg FA, Kastelein JJ, Hutten BA. Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia. The younger, the Better. *Circulation* 2007;116:664-668.
25. Bamer JH, Shield JPH. Hypercholesterolaemia in children guidelines review. *Arch Dis Child Ed Pract* 2009;94:84-86.
26. de Jongh S, Kerckhoffs MC, Grootenhuis MA, Bakker HD, Heymans HS, Last BF. Quality of life, anxiety and concerns among statin-treated children with familial hypercholesterolaemia and their parents. *Acta Paediatr* 2003;92:1096-1101.
27. Omar MA, Wilson JP. FDA adverse event reports on statin-associated rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother* 2002;36:288-295.
28. Corsini A, Bellosta S, Baetta R, Fumagalli R, Paoletti R, Bernini F. New insights into the pharmacodynamics and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther* 1999;84:413-428.
29. Briggs JD. Causes of death after renal transplantation. *Nephron Dial Transplant* 2001;16:1545-1549.
30. Iughetti L, Predieri B, Balli F, Calandra S. Rational approach to the treatment for heterozygous familial hypercholesterolemia in childhood and adolescence: a review. *J Endocrinol Invest* 2007;30:700-719.
31. McCrindle BW, Helden E, Cullen-Dean G, Conner WT. A randomized crossover trial of combination pharmacologic therapy in children with familial hyperlipidemia. *Pediatr Res* 2002;51:715-721.
32. Stein EA, Marais AD, Szamosi T, Raal FJ, Schurr D, Urbina EM, Hopkins PN, Karki S, Xu J, Misir S, Melino M. Colesevelam hydrochloride: efficacy and safety in pediatric subjects with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Pediatr* 2010;156:231-236.
33. Gagné C, Gaudet D, Bruckert E, for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002;105:2469-2475.
34. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, Bays H, Manion CV, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, Yang B, Veltri EP; Ezetimibe Study Group. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2003;24:729-741.
35. Clauss S, Wai KM, Kavey RE, Kuehl K. Ezetimibe treatment of pediatric patients with hypercholesterolemia. *J Pediatr* 2009;154:869-872.
36. Yeste D, Chacón P, Clemente M, Albisu MA, Gussinyé M, Carrascosa A. Ezetimibe as monotherapy in the treatment of hypercholesterolemia in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009;22:487-492.
37. Hamilton-Craig I, Kostner K, Colquhoun D, Woodhouse S. Combination therapy of statin and ezetimibe for the treatment of familial hypercholesterolemia. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:1023-1037.
38. Raal FJ, Marais AD, Klepack E, Lovalvo J, McLain R, Heinonen T. Avasimibe, an ACAT inhibitor, enhances the lipid lowering effect of atorvastatin in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2003;171:273-298.

### **LDL aferesi**

Il termine LDL aferesi (LDLa) è stato originariamente coniato (1) per descrivere la rimozione selettiva di lipoproteine contenenti apoB utilizzando un sistema di immunoadsorbimento. Il termine viene ora utilizzato per indicare tutte le tecniche selettive di rimozione che asportano lipoproteine dal sangue.

In Italia l'attuale legislazione sanitaria (DM del 5/8/92 G.U.R.I. del 12/8/97) ha introdotto nel Prontuario Terapeutico del Servizio Sanitario Nazionale la LDLa quale trattamento riconosciuto per le gravi ipercolesterolemie, caratterizzate da un elevato rischio cardiovascolare, quando la terapia medica non raggiunge un controllo adeguato dei livelli plasmatici delle lipoproteine aterogene o in caso di intolleranza

alla terapia farmacologica. Data la complessità ed i costi di utilizzo, la LDLa può essere effettuata esclusivamente in ambito ospedaliero, su indicazione di un centro specialistico, e i pazienti sono esentati dal pagamento del ticket.

#### **Indicazioni al trattamento:**

Le indicazioni al trattamento con LDLa sono state definite da diverse associazioni internazionali (2-6). Anche in Italia è stato raggiunto un consenso in tal senso attraverso l'elaborazione delle Linee guida del Comitato Nazionale Interdisciplinare LDL-aferesi (7). Le patologie che possono giovare di tale trattamento sono riassunte nella tabella 1.

Tabella 1. Indicazioni alla LDL-aferesi

a) ipercolesterolemia familiare omozigote (e doppie eterozigosi)
b) ipercolesterolemie primitive (ipercolesterolemia familiare da difetto di ApoB, Ipercolesterolemia Autosomica Recessiva, ipercolesterolemie determinate da mutazioni gain of function di PCSK9: solo i pazienti che rispondono ad almeno 2 dei seguenti requisiti:
✓ assenza di risposta alla terapia dietetica e plurifarmacologica
✓ intolleranza alla terapia farmacologia ipolipemizzante
✓ presenza di ateromasia grave (sintomatica o asintomatica) angioplastica coronarica, by-pass aorto-coronarico (o altra chirurgia maggiore vascolare), ove i presidi farmacologici non garantiscano, con ragionevole certezza, di mantenere la pervietà del/i by-pass
✓ trapianto cardiaco

Esistono in letteratura evidenze ancora limitate sulla possibilità di utilizzare la LDLa anche nei soggetti HeFH nei quali la terapia

medica non abbia sortito gli effetti terapeutici desiderati (8).

### Metodiche

Attualmente sono disponibili diversi sistemi di LDLa; alcuni sistemi richiedono la separazione di plasma da sangue intero con successiva rimozione di LDL-C dal plasma, altri sono sistemi di perfusione di sangue intero, che non richiedono la fase di separazione iniziale, con successiva rimozione selettiva per adsorbimento o precipitazione delle LDL dal plasma o dal sangue intero con metodiche fisico-chimiche o immunologiche.

Nella LDLa con destrano solfato viene sfruttata la capacità delle LDL, vettrici della quota maggiore di colesterolo aterogeno, di legarsi a sostanze polianioniche. Vengono in questo modo risparmiate le quote di HDL-C ad attività antiaterogena. La possibilità di rigenerazione degli elementi ligandi permette di rimuovere grandi quantità di LDL mantenendo un piccolo volume extracorporeo. Queste caratteristiche rendono questa metodica la più adatta ad essere utilizzata in età pediatrica.

### Frequenza e obiettivi del trattamento

L'obiettivo del trattamento è ridurre sostanzialmente i livelli plasmatici di LDL-C di almeno il 60% ad ogni seduta fino a raggiungere livelli stabili di LDL-C < 70 mg/dl (9-10).

I bambini affetti da HoFH o con doppia eterozigosi necessitano in genere di sedute di aferesi cadenzate ad intervalli settimanali. Tale intervallo dovrebbe comunque essere personalizzato sulla base della risposta clinica, che subisce una notevole variabilità interindividuale, indipendentemente dalle caratteristiche genetiche del difetto. Per uniformare le misurazioni limitando il numero dei controlli ematici ed ottenere un buon indice della efficacia del trattamento può essere utilizzata l'equazione ideata da Kroon (11):

Colesterolo medio: Colesterolo minimo + K (Colesterolo massimo – Colesterolo minimo) dove il valore di colesterolo minimo è il valore controllato immediatamente dopo l'aferesi; il colesterolo massimo è il valore misurato immediatamente prima dell'aferesi; K è un coefficiente fisso che tiene conto delle fluttuazioni del valore di colesterolo nell'intervallo tra i trattamenti ed è stato fissato pari a 0,73 (9).

### Efficacia del trattamento

È stato dimostrato che il trattamento periodico con LDLa risulta efficace nell'arrestare la progressione del danno aterosclerotico e in alcuni casi nel determinare la regressione delle lesioni (12-13).

Ciò consegue a molteplici effetti del trattamento: riduzione delle LDL, in particolare rimozione selettiva delle LDL ossidate, riduzione dei livelli plasmatici di fibrinogeno, effetto sullo stato infiammatorio endoteliale e sistemico.

Gli effetti collaterali quali ipotensione lieve, rottura o insufficienza degli accessi venosi, nausea, vomito, prurito, angina sono poco frequenti e, quando descritti, per lo più di lieve entità e transitori. (14-15).

### BIBLIOGRAFIA

1. Stoffel W, Borberg H, Greve V. Application of specific extracorporeal removal of low density lipoprotein in familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 1981;2:1005-1007.
2. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, Sarode R, Schwartz J, Weinstein R, Shaz BH; Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Apheresis Appli-



- cations Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2010;25:83-177.
- Winters JL. Lipid apheresis, indications, and principles. *J Clin Apher* 2011;26:269-275.
  - Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, Daniels SR, Gidding SS, de Ferranti SD, Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM, Cromwell WC, Ross JL, Ziajka PE; National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Familial Hypercholesterolemia: Screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients. Clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011;5:S1-S8.
  - Lee WP, Datta BN, Ong BB, Rees A, Halcox J. Defining the role of lipoprotein apheresis in the management of familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011;11:363-370.
  - NICE clinical guideline 71: Identification and management of familial hypercholesterolaemia 2008, Available at [www.nice.org.uk/CG071](http://www.nice.org.uk/CG071)
  - II Consensus Conference Italiana sulla LDL-afesi. Roma, 15 Maggio 2009. [http://www.emafesi.it/iniziativa/Atti\\_CConference\\_LDL.pdf](http://www.emafesi.it/iniziativa/Atti_CConference_LDL.pdf)
  - Raper A, Kolansky DM, Cuchel M. Treatment of Familial Hypercholesterolemia: Is There a Need Beyond Statin Therapy? *Curr Atheroscler Rep* 2011 Dec 2. [Epub ahead of print]
  - Thompson GR, Barbir M, Davies D, Dobral P, Gesindee M, Livingston M, Mandry P, Marais AD, Matthews S, Neuwirth C, Pottle A, le Roux C, Scullard D, Tyler C, Watkins S. Efficacy criteria and cholesterol targets for LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2010;208:317-321.
  - Thompson GR, Catapano A, Saheb S, Atassi-Dumont M, Barbir M, Eriksson M, Paulweber B, Sijbrands E, Stalenhoef AF, Parhofer KG. Severe hypercholesterolemia: therapeutic goals and eligibility criteria for LDL apheresis in Europe. *Curr Opin Lipidol* 2010;21:492-498.
  - Kroon AA, van't Hof MA, Demacker PN, Stalenhoef AF. The rebound of lipoproteins after LDL-apheresis. Kinetics and estimation of mean lipoprotein levels. *Atherosclerosis* 2000;152:519-526.
  - Stefanutti C, Vivenzio A, Di Giacomo S, Mazzarella B, Bosco G, Berni A. Aorta and coronary angiographic follow-up of children with severe hypercholesterolemia treated with LDL apheresis. *Transfusion* 2009;49:1461-1470.
  - Palcoux JB, Atassi-Dumont M, Lefevre P, Hequet O, Schlienger JL, Brignon P, Roussel B. Low-density lipoprotein apheresis in children with familial hypercholesterolemia: follow-up to 21 years. *Ther Apher Dial* 2008;12:195-201.
  - De Silvestro G, Tison T, Vicarioto M, Bagatella P, Stefanutti C, Marson P. The Italian registry of pediatric therapeutic apheresis: A report on activity during 2005. *J Clin Apher* 2009;24:1-5.
  - Hovland A, Hardersen R, Enebak T, Mollnes TE, Lappegard KT. Patient tolerance regarding different low-density lipoprotein apheresis columns: frequent minor side effects and high patient satisfaction. *Clin Lipidol* 2011;5:45-49.

## Quesiti

### 1. QUALI SONO I PRINCIPI DELLA PREVENZIONE PRIMORDIALE?

Obiettivo della prevenzione primordiale è quello di identificare i fattori di rischio cardiovascolare il più precocemente possibile nel corso della vita ed eliminarli o quantomeno ridurli. Tale approccio è possibile già nell'infanzia ed offre maggiori garanzie di successo all'intervento preventivo. La positività per fattori di rischio cardiovascolare nell'infanzia e nell'adolescenza è stata infatti associata alla persistenza di tali fattori di rischio anche nell'età adulta.

### 2. IN QUALI SOGGETTI EFFETTUARE LO SCREENING DELL'IPERCOLESTEROLEMIA?

- 1) Bambini o adolescenti i cui genitori e/o nonni sono stati sottoposti a by-pass coronarico o angioplastica prima dei 55 anni
- 2) Bambini o adolescenti con storia familiare di IMA, angina pectoris, malattia vascolare cerebrale o periferica o morte improvvisa prima dei 55 anni
- 3) Bambini o adolescenti i cui genitori hanno alti livelli di CT (> 240 mg / dl)
- 4) Bambini o adolescenti con storia familiare non nota ma con due o più fattori di rischio per MCV tra cui BMI >30 kg/m<sup>2</sup>, ipertensione, fumo di sigaretta, bassi livelli di HDL-C, inattività fisica e diabete mellito
- 5) L'ultima categoria specifica di bambini, quelli "a rischio speciale" cioè obesi o anche solo sovrappeso, indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare "non-lipid".

### 3. QUAL È LA MODALITÀ DELLO SCREENING?

L'età in cui effettuare lo screening non è ancora stata definita, ma è raccomandata, solo nei soggetti a rischio, non prima dei due anni e preferibilmente entro i 10 anni. È stato comunque dimostrato che le due fasce comprese tra 5 e 10 anni e tra 17 e 19 anni sono caratterizzate dal più alto livello di sensibilità, in quanto i valori di CT e LDL-C sono risultati maggiormente predittivi dell'assetto lipidico in età adulta.

Per lo screening è necessario effettuare un prelievo a digiuno per il dosaggio di CT, TG, LDL-C e HDL-C. Particolarmente in ragazzi che abbiano genitori con MCV precoce è importante misurare anche i livelli di ApoB e ApoA1.

### 4. IPERCOLESTEROLEMIA: come distinguere FORME PRIMITIVE o FORME SECONDARIE?

Prima di attribuire ad una causa genetica primitiva una dislipidemia, è necessario sempre escludere le cause secondarie di solito correlate a disordini endocrinologici (tireopatie, obesità, sindrome metabolica, diabete mellito), nefropatie, epatopatie o assunzione di farmaci. Il trattamento delle patologie alla base delle forme di iperlipidemie secondarie costituisce il primo approccio al fine di poter giungere alla normalizzazione del profilo lipidico quindi alla possibile riduzione del rischio cardiovascolare associato. Tuttavia quando questo non sembra sufficiente, è opportuno prendere in considerazione un trattamento farmacologico specifico.

Le ipercolesterolemie primitive sono dovute ad un difetto enzimatico, su base genetica, delle vie metaboliche che regolano la sintesi e il catabolismo lipidico, di cui in alcuni casi è noto il gene codificante. Esse comprendono:

- ipercolesterolemia famigliare etero/omozigote da difetto del gene LDL-R
- ipercolesterolemia famigliare da difetto del gene ApoB100
- ipercolesterolemia famigliare da difetto del gene PCSK9
- ipercolesterolemia autosomica recessiva da difetto del gene ARH
- sitosterolemia da difetto dei geni ABCG5/G8
- iperlipemia famigliare combinata (eziologia ignota)
- iper-ApoB isolata

Per tali forme è di particolare rilievo la necessità di una diagnosi corretta e precoce per avviare il soggetto a rischio cardiovascolare ad un adeguato follow-up.

## 5. QUALI STRATEGIE DI INTERVENTO?

Il primo approccio al bambino-adolescente dislipidemico è rappresentato da un corretto stile di vita, che comprende alimentazione e attività motoria.

Risulta fondamentale un adeguato regime alimentare che prevede un ridotto contenuto di grassi (< 30%), in particolar modo di acidi grassi saturi.

È stato dimostrato che un regime alimentare a contenuto controllato di grassi non esercita effetti negativi sullo sviluppo puberale, oltretutto su quello staturato-ponderale, se condotto sotto la supervisione del pediatra.

Un nuovo approccio è rappresentato oggi dalla nutraceutica che si avvale dell'impiego di principi naturali (fibre vegetali, proteine vegetali, fitosteroli, polifenoli, etc.) che possono essere

aggiunti ai cibi ("cibi funzionali") o utilizzati come integratori.

È necessaria inoltre la pratica di attività fisica regolare, che associata a decremento ponderale ha dimostrato effetti cardiometabolici positivi. Se la dieta ipolipidica non risulta efficace nel controllo della ipercolesterolemia, è indicato l'uso di farmaci ipocolesterolemizzanti, che va limitato ai pazienti con ipercolesterolemia severa, specie se in anamnesi familiare emergono casi di morte prematura cardiaca. Il trattamento farmacologico deve essere preso in considerazione dopo almeno 6-12 mesi di dieta e in genere solo in bambini di età >8 anni.

Tra i farmaci utilizzati in ambito pediatrico vi sono in primo luogo le statine, la cui efficacia e sicurezza nel breve e medio termine sono state dimostrate da numerosi studi. Sono possibili inoltre terapie combinate (ezetimibe con statine) o nuovi farmaci (Avasimibe), in casi selezionati.

## 6. QUANDO EFFETTUARE LA LDL AFERESI?

- a) Ipercolesterolemia familiare omozigote (e doppie eterozigosi)
- b) Ipercolesterolemie primitive (ipercolesterolemia familiare da difetto di ApoB (FDB), Ipercolesterolemia Autosomica Recessiva (ARH), ipercolesterolemie determinate da mutazioni gain of function di PCSK9): solo i pazienti che rispondono ad almeno 2 dei seguenti requisiti:
  - assenza di risposta alla terapia dietetica e plurifarmacologica
  - intolleranza alla terapia farmacologia ipolipemizzante
  - presenza di ateromasia grave (sintomatica o asintomatica) angioplastica coronarica, by-pass aorto-coronarico (o altra

chirurgia maggiore vascolare), ove i presidi farmacologici non garantiscano, con ragionevole certezza, di mantenere la pervietà del/i by-pass

- trapianto cardiaco

L'obiettivo del trattamento è ridurre sostanzialmente i livelli plasmatici di LDL-C di almeno il 60% ad ogni seduta fino a raggiungere livelli stabili di LDL-C < 70 mg/dl.

---