

MeB – Pagine Elettroniche

Volume X

Ottobre 2007

numero 8

IL PUNTO SU

Le statine in età pediatrica

Zemira Cannioto

*Clinica Pediatrica, IRCCS Burlo Garofolo, Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Trieste**The use of statins in pediatrics***Key words****Abstract**

The 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors, Statins, have been shown to effectively reduce cardiovascular mortality and morbidity in high risk adult. Their use in pediatric population remains on debate. Starting from the evaluation of an article by Belay et al. recently published on Pediatrics (vol 119, number 2, february 2007) we review the knowledge base of the use of this treatment in children.

Indirizzo per corrispondenza: zemira79@hotmail.com

SUMMARY

INTRODUZIONE

La **terapia farmacologica ipocolesterolemizzante** in età pediatrica rappresenta una delle situazioni ancora oggi più dibattute in particolare per quel che riguarda l'impiego delle statine (inibitori della 3-idrossi 3-metilglutaril CoA-reduttasi). La rilevanza di tale dibattito appare amplificata soprattutto dalle sempre maggiori evidenze di efficacia dimostrate da tali farmaci nella prevenzione del rischio cardiovascolare nell'adulto e dal problema emergente (forse ormai non più tanto emergente quanto consolidato) dell'obesità pediatrica, che rappresenta per tale categoria di pazienti un fattore di rischio trasversale.

Ed è proprio in tale ambito di dibattito che si inserisce il lavoro di Belay e collaboratori recentemente pubblicato su *Pediatrics* che analizza in maniera esaustiva l'intera problematica soffermandosi in particolare sulle similitudini e differenze che si possono riscontrare tra l'età adulta e quella pediatrica in termini di indicazioni ed efficacia terapeutica delle statine.

La premessa da cui muove l'intera trattazione dell'articolo sottolinea come l'efficacia della statine nella riduzione della mortalità e morbidità della patologia coronarica negli adulti ad alto rischio sia stata ripetutamente dimostrata da numerosi ed ampi trial controllati randomizzati. Altrettanto accurate e numerose evidenze non sono, purtroppo, disponibili in riferimento all'età pediatrica.

Allo stato attuale, sono state elaborate (*American Academy of Pediatrics; American Heart Association*) linee guida per la prevenzione della malattia cardiovascolare a partire dall'età pediatrica; in questo ambito l'approccio farmacologico appare conservativo e comunque basato su un consenso di esperti piuttosto che su evidenze provate di efficacia. Nonostante tale limite si raccomanda l'avvio del trattamento terapeutico nei bambini ad alto rischio (Tabella I) a partire dalla seconda decade di vita.

Gli Autori si propongono di considerare per esteso il meccanismo d'azione, le basi farmacologiche e la tossicità delle statine e di valutare i limiti di applicabilità degli studi sull'adulto alla popolazione pediatrica. In particolare, viene approfondito il potenziale ruolo delle statine in età pediatrica in riferimento alla condizione di **Ipercolesterolemia Familiare** (ICF), condizione per la quale sono disponibili le maggiori evidenze di letteratura.

Tabella I. Fattori di rischio per patologia aterosclerotica in età pediatrica

Eterozigosi per Ipercolesterolemia familiare Omozigosi per Ipercolesterolemia familiare Altre dislipidemie (Iperlipidemia familiare combinata) Sindrome nefrosica LES Diabete tipo I Sindrome metabolica Trapianto d'organo

L'EVOLUZIONE ATEROSCLEROTICA

Le considerazioni "vecchie e nuove" che vengono sottolineate sono le seguenti:

- L'esordio della degenerazione aterosclerotica è riconoscibile già in età pediatrica e tale dato sarebbe confermato da studi prospettici nei quali è stata correlata la presenza di fattori di rischio cardiovascolare presenti in età pediatrica con l'evidenza di lesioni aterosclerotiche precoci.
- Il processo infiammatorio ed il sistema immune rappresentano degli effettori critici per il processo aterosclerotico (*Figura 1*)
- Il rischio di eventi trombotici appare per lo più legato alle caratteristiche proprie della placca in sé che ne predispongono la rottura (e quindi il rilascio di fattori trombofilici) o l'erosione intimale piuttosto che all'entità del restringimento prodotto dalla placca stessa.
- Gli stadi aterosclerotici precoci sono reversibili mentre quelli tardivi non lo sono più. Ciononostante, le placche "avanzate" possono modificare considerevolmente il loro grado di rischio degenerativo evolvendo verso uno stadio ad alto rischio o regredendo verso una forma a più basso rischio.

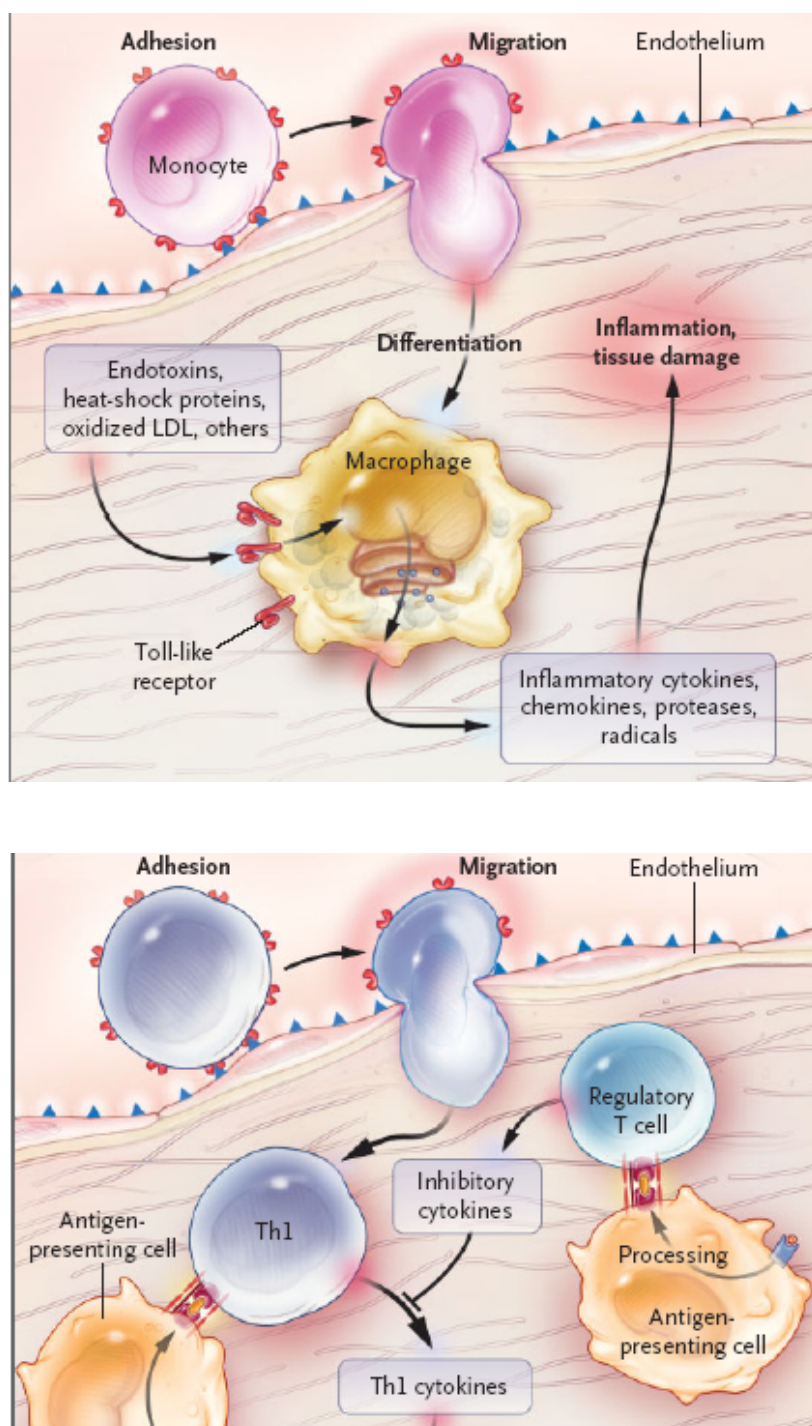


Figura 1. Ruolo dell'infiammazione e del sistema immune nell'evoluzione del processo aterosclerotico (figure tratte da: Hansson GK. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95, modificata)

LE STATINE

Nel testo viene approfondito con precisione il meccanismo d'azione delle statine distinguendone **due categorie di effetti**:

1. Effetto diretto

Riducono la sintesi epatica di colesterolo agendo da inibitori dell'enzima HMG-CoA reduttasi che rappresenta la tappa

enzimatica limitante dell'intero processo di sintesi endogena (Figura 2).

Alla riduzione del colesterolo endogeno segue una up-regulation dei recettori cellulari superficiali per le LDL determinando un aumento della capacità di internalizzazione delle stesse LDL con conseguente riduzione dei loro livelli circolanti.

2. Effetti pleiotropici

Si tratta di effetti indiretti che si esplicano su meccanismi biologici differenti dalla sintesi del colesterolo che comunque risultano coinvolti nel processo aterosclerotico.

Si realizzano attraverso la riduzione dei metaboliti a valle

(farnesil piro P e geranil piro P) coinvolti nella regolazione dei processi di proliferazione cellulare e attraverso la riduzione dell'espressione di proteine trasportatrici di membrana coinvolte nei processi di segnalazione intercellulare. A tali

eventi corrisponde una riduzione dell'amplificazione della risposta immunologica e del reclutamento di cellule infiammatorie che, come abbiamo detto, giocano un ruolo importante nel complesso meccanismo di progressione aterosclerotica.

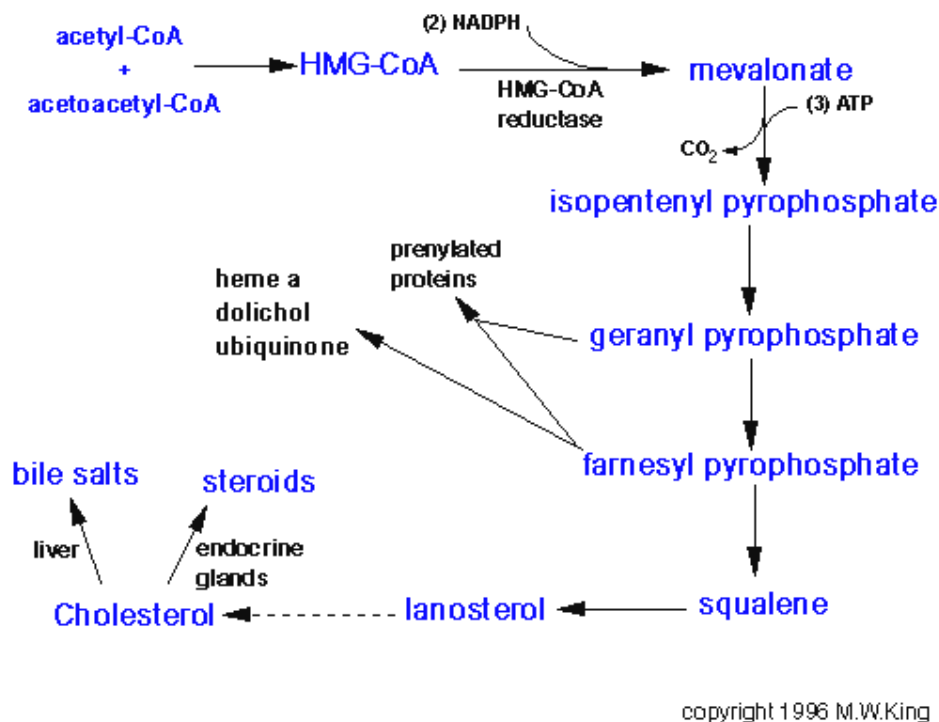


Figura 2. Sintesi endogena del colesterolo.

Le statine attualmente approvate per l'uso pediatrico dalla Food and Drug Administration (FDA) sono quattro (Tabella II)

Tabella II. Principio attivo, età di possibile utilizzo e dosi indicate per statine dalla FDA in età pediatrica

Principio attivo	Età	Dose/die	Lipofilia
Simvastatina	> 10 aa	10-40 mg	+++
Lovastatina	> 10 aa	10-40 mg	++
Atorvastatina	> 10 aa	10-40 mg	-
Pravastatina	8 -13 aa > 13 aa	20 mg 40 mg	-

Tutte hanno dimostrato una capacità di riduzione dei livelli di LDL dell'ordine del 25-45%.

Le diverse molecole si differenziano esclusivamente in termini di lipofilia (e quindi nella capacità di attraversare la barriera emato encefalica) e di concentrazione dei metabolici attivi circolanti presenti dopo il metabolismo epatico di primo passaggio. Tali differenze hanno un peso reale esclusivamente in relazione agli effetti pleiotropici e non sull'effetto diretto di riduzione dei livelli di LDL (vedi oltre la problematica delle interazioni farmacologiche).

L'uso di tali farmaci è a tutt'oggi approvato dalla FDA per adolescenti (F post-menarca) affetti da Ipercolesterolemia Familiare che, nonostante l'introduzione di uno stile di vita (dieta e attività fisica) ipocolesterolemizzante, presentino ancora:

- LDL > 190 mg/dl oppure

- LDL > 160 mg/dl con concomitante familiarità per malattia cardiovascolare precoce e/o la presenza di 2 o più fattori di rischio

LA LETTERATURA SUGLI ADULTI E L'ESTRAPOLAZIONE PEDIATRICA

Attualmente esistono almeno 40 trial randomizzati controllati che "certificano" l'efficacia delle statine nella prevenzione della malattia cardiovascolare nell'adulto. L'estensione di tali confortanti evidenze anche all'età pediatrica appare indiscutibilmente allettante ma in questi termini gli Autori ci invitano ad alcune importanti riflessioni:

1. La gran parte degli studi sull'adulto sono studi di prevenzione secondaria e tale condizione (prevenzione dopo un pregresso evento cardiovascolare) si dimostra eccezionalmente rara in pediatria. Per altro, trattandosi di prevenzione secondaria, l'approccio proposto in tali studi appare particolarmente intensivistica (terapia con statine per livelli di LDL > 100

mg/dl o 70 mg/dl per gli adulti a moderato o alto rischio rispettivamente) ma supportato da dati inequivocabili che correlano favorevolmente (in modo inversamente proporzionale) i livelli di LDL raggiunti con l'efficacia preventiva di tali farmaci.

L'estensione di tali modalità terapeutiche a un programma di prevenzione primaria in età pediatrica non appare, però, altrettanto giustificata (perché troppo aggressiva) se non in un contesto di studio clinico in cui il rapporto rischio/beneficio possa essere strettamente monitorato.

2. Esistono studi di prevenzione primaria nell'adulto che hanno dimostrato l'efficacia delle statine nella riduzione della mortalità e morbidità per eventi cardiovascolari ma non hanno contestualmente dimostrato in modo definitivo una riduzione del rischio assoluto di mortalità per tutte le cause (benefici verosimilmente mascherati da un aumento di mortalità per altre cause) ed inoltre, l'efficacia dimostrata dalle statine in questi studi risulta modesta rispetto a quella evidenziata negli studi di prevenzione secondaria. In termini prospettici di applicazione su larga scala di una strategia di prevenzione primaria risulta cruciale dimostrare la riduzione del rischio di mortalità sia specifica che totale.

3. La capacità di riduzione del rischio di mortalità e morbidità cardiovascolare dimostrata dalle statine appare superiore, a parità dei livelli di LDL raggiunti, rispetto a quella ottenuta con altri presidi terapeutici. Si suppone, pertanto, che tale differenza sia da attribuire agli effetti pleiotropici delle statine (indipendenti dai livelli di LDL) ed in particolare al loro potenziale effetto sui meccanismi dell'infiammazione (vedi sopra). A questo proposito ci ricordano gli Autori che lo studio PROVE-IT ha dimostrato una riduzione dei valori di PCR (proteina C reattiva) pari al 25% nei soggetti trattati con statine tanto che sarebbe stato suggerito di attribuire ai livelli di PCR un valore predittivo nella valutazione del rischio cardiovascolare nei pazienti in trattamento.

Tali effetti, però, si esplicano soprattutto nei confronti di placche aterosclerotiche in stadio avanzato, condizione che risulta pressoché estranea all'età pediatrica; cosa che pertanto potrebbe limitare, almeno sulla carta, l'efficacia delle statine stesse.

TRATTAMENTO IPOCOLESTEROLEMIZZANTE IN ETÀ PEDIATRICA

L'approccio tradizionale si avvale di una strategia dietetica di restrizione lipidica, attività fisica e somministrazione di fibrati e/o resine sequestranti biliari (colestiramina e colestipolum).

La strategia dietetica associata all'attività fisica ha dimostrato un'efficacia molto variabile nella riduzione dei valori di colesterolo totale e di LDL che va da pochi punti percentuali fino ad un massimo del 20% (valutabili in un periodo di 6 mesi-1 anno). In ogni caso tale approccio deve essere doverosamente perseguito con l'obiettivo di instaurare delle corrette abitudini alimentari e di stile di vita nel bambino.

Le resine sequestranti biliari (non vengono assorbite ed agiscono a livello intestinale bloccando i sali biliari e riducendo conseguentemente l'assorbimento di colesterolo aumentando, inoltre, l'utilizzazione a livello epatico del colesterolo

endogeno) garantiscono una riduzione dei livelli di colesterolo totale e LDL variabile dal 12% al 19%. Specie all'inizio del trattamento si può osservare un aumento dei trigliceridi (controindicate nei soggetti con associata ipertrigliceridemia severa). Si sono dimostrate ampiamente sicure; sono tuttavia scarsamente palatabili e pertanto soggette a scarsa compliance. Gli effetti collaterali segnalati a livello del tratto gastroenterico quali nausea, stipsi, meteorismo e vomito sembrano avere una minore incidenza nel bambino piuttosto che nell'adulto ma va ricordata l'interferenza di tali farmaci con l'assorbimento della vitamina D e dell'acido folico. Ricordiamo, in particolare come quest'ultimo giochi un ruolo fondamentale nel metabolismo dell'omocisteina (ac. Folico basso > iperomocisteinemia) i cui valori elevati rappresentano un fattore di rischio indipendente per la malattia cardiovascolare. Pertanto, nei bambini in terapia con resine a scambio ionico le più recenti indicazioni raccomandano la supplementazione di vitamina D ed acido folico.

STATINE E IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE

Gli studi clinici riguardanti l'utilizzo delle statine in età pediatrica si concentrano prevalentemente su tale categoria di pazienti rappresentando questi la vera classe di pazienti pediatrici a rischio di sviluppo di degenerazione aterosclerotica precoce. Si tratta, come è noto, di un disordine genetico (sono state identificate numerose mutazioni geniche sul cromosoma 19 classificate in 5 gruppi che determinano in vario modo una riduzione del numero e/o della funzionalità del recettore cellulare per le LDL sulla superficie degli epatociti) a trasmissione autosomica dominante presente nella popolazione in un soggetto su 500 nella forma eterozigote e in un caso su 1.000.000 nella forma omozigote. I bambini affetti presentano dei valori di colesterolo totale che vanno dai 270mg/dl ai 500mg/dl con normali livelli di trigliceridi e HDL.

Si tratta, di fatto, di una condizione clinica ad elevato rischio. Si stima, infatti, che se non trattati, più del 50% dei soggetti affetti andrà incontro ad un evento coronarico entro i 50 anni di vita e che tale percentuale salga all'85 % entro i 65 anni.

Sulla base di tali evidenze si ritiene che i bambini affetti da tale quadro patologico possano essere candidati a ricevere le statine a partire dall'adolescenza.

Una seconda categoria di bambini potenzialmente candidati all'uso delle statine potrebbe essere rappresentata dai soggetti affetti da Iperlipidemia Familiare Combinata. Si tratta di un'alterazione autosomica dominante piuttosto frequente (1-3 % nella popolazione) che si caratterizza per un fenotipo variabile nel contesto della stessa famiglia e del singolo soggetto che può presentare in diverse epoche della vita ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia o entrambe. Anche tale quadro è associato ad una aumentata incidenza di aterosclerosi, nonché di obesità, ipertensione arteriosa e resistenza insulinica.

STUDI SULLE STATINE IN PEDIATRICA

Complessivamente ad oggi possiamo identificare 15 trial clinici sull'uso delle statine in età pediatrica dei quali 11 sono

strettamente orientati verso una popolazione pediatrica affetta da Ipercolesterolemia Familiare. Tra questi si evidenziano 8 studi randomizzati controllati che hanno valutato l'uso delle statine (Pravastatina, Simvastatina, Lovastatina, Atorvastatina) verso placebo in una popolazione pediatrica complessiva di 947 pazienti (maschi 548) di età compresa tra 8-18 anni (con una media di 102 pazienti per studio; range 50-214).

Tutti questi studi sono condizionati dal limite della breve durata di somministrazione: in media 27 settimane con un range variabile dalle 6 alle 96 settimane. In ogni caso, pur con tali limitazioni, dimostrano una riduzione dei livelli di LDL variabile dal 21%-41%, valori di gran lunga più favorevoli rispetto a quelli evidenziati con l'approccio dietetico e con l'uso delle resine sequestranti biliari.

Alcuni di questi lavori, inoltre, hanno valutato la sicurezza dell'uso pediatrico delle statine in termini di crescita staturale, sviluppo puberale e livelli ormonali. Anche a questo proposito, però, il dato della breve durata di applicazione appare strettamente limitante per poter estrapolare dati di efficacia e tossicità a lungo termine.

In alcuni di questi trial clinici l'efficacia della terapia è stata valutata anche mediante introduzione dei cosiddetti endpoint surrogati (attraverso l'applicazione di diverse modalità di valutazione non invasiva della degenerazione aterosclerotica precoce che considerano le alterazioni funzionali e ultrastrutturali del distretto vascolare. Vedi *Tabella III*). Va sottolineato, però, che tali valutazioni a tutt'oggi non rappresentano in modo assoluto (né nell'adulto ed ancora meno nel bambino) "misure" certamente indicative nella valutazione della patologia aterosclerotica. Di fatto la possibilità di valutare e monitorare in modo non invasivo tale patologia così come l'altrettanto potenziale capacità di individuare popolazioni target (da avviare precocemente alla terapia stessa) attraverso queste tecniche rappresenta un'opportunità interessante in tale contesto terapeutico ma al momento, in ogni caso, in assenza di chiare dimostrazioni di un significato predittivo di alcune lesioni anatomiche documentate con tecniche di imaging, rimane soltanto una ipotesi (suggestiva) di lavoro.

Tabella III.Markers precoci di aterosclerosi

Misura delle calcificazioni coronariche (mediante TAC)

Misura della dilatazione flusso-mediata dell'arteria brachiale
Valuta la presenza di anomalie nel calibro vascolare e nella risposta funzionale del vaso all'ischemia (ossido-nitrico mediata) come indice di alterazione aterosclerotica precoce. Sia negli adulti che nei bambini affetti da ICF è stata dimostrata la capacità delle statine di migliorare tale parametro (+ 4% rispetto ai soggetti randomizzati al placebo).

Misura dello spessore intima-media a livello carotideo L'aumento di tale valore correla direttamente con un aumentato rischio di patologia cardiovascolare. Negli adulti l'efficacia delle statine nella riduzione di tale parametro appare indiscutibile e dell'ordine del 40-50% nei soggetti affetti da ICF. Nei pazienti pediatrici con ICF trattati tale efficacia appare di entità minore (- 2% rispetto a un incremento dell'1% nei soggetti non trattati) e tale dato sembrerebbe ascrivibile al differente stadio di progressione delle lesioni aterosclerotiche osservabile nell'adolescente rispetto all'adulto.

RMN Valuta la distribuzione e le caratteristiche delle placche aterosclerotiche a livello della carotide e dell'aorta addominale come indicatore inferenziale delle lesioni coronariche.

LA TOSSICITA' DELLE STATINE

In generale si tratta di farmaci ben tollerati e considerati sicuri nell'adulto; le maggiori segnalazioni di effetti avversi riguardano la potenziale epatotossicità e la tossicità muscolare.

EPATOTOSSICITÀ

Il rialzo delle transaminasi epatiche (> 3 volte il valore normale in 2 misurazioni consecutive) rappresenta un effetto comune (1-3% dei pazienti in terapia) e transitorio delle statine. Tale condizione si verifica di solito dopo i 90 gg di terapia ed è nella stragrande maggioranza dei casi asintomatica. Esistono tuttavia casi di insufficienza epatica fulminante su base idiosincrasica.

La potenziale epatotossicità appare amplificata dall'uso di statine lipofile ad alte dosi e/o dall'interazione farmacologica con farmaci che agiscono sul sistema del citocromo P 450.

Nell'uso pediatrico delle statine sono state riportati, in un periodo osservazionale di 6 mesi-2 anni, percentuali simili a quelle dell'adulto in termini di epatotossicità: 1-5% dei soggetti possono presentare un rialzo asintomatico e reversibile delle transaminasi epatiche.

Nella pratica comune si consiglia di monitorizzare la funzionalità epatica in corso di terapia con statine anche se l'utilità di tale approccio di predire e/o prevenire un quadro di insufficienza epatica acuta idiosincrasica appare assai dubbia.

TOSSICITÀ MUSCOLARE

Comprende uno spettro ampio di possibili disordini muscolari che vanno dalle lievi mialgie fino alla rhabdomiolisi massiva con conseguente insufficienza renale e morte. A questo proposito si ricorda la nota vicenda della Cerivastatina che è stata ritirata dal commercio dopo l'evidenza di alcuni casi di rhabdomiolisi fatale. Tale statina aveva una potenziale tossicità muscolare 16-80 volte maggiore rispetto alle altre.

L'esatto meccanismo attraverso il quale si realizza la tossicità muscolare non è ancora noto anche se sembra esser coinvolta la deplezione dei metaboliti a valle (soprattutto l'ubiquinone mitocondriale). E' noto che l'associazione con i fibrati aumenta la potenzialità di danno muscolare.

In questo senso i dati sull'uso pediatrico delle statine appaiono del tutto rassicuranti (segnalazioni solo di lieve mialgia senza rialzo di CPK).

TERATOGENICITÀ

E' segnalata una potenziale teratogenicità delle statine: 31 eventi avversi su 214 gravidanze comprendenti morte fetale, deformità degli arti, ritardo di crescita intrauterino, anomalie del SNC e cardiache (l'uso è pertanto controindicato in gravidanza). Tale potenzialità sembra essere riconducibile all'alterazione di morfogeni sterolo-dipendenti.

Si discute, inoltre, della possibilità che una terapia con statine avviata in età pediatrica ed adolescenziale possa interferire negativamente sulla crescita staturo-ponderale, sullo sviluppo puberale e sulla maturazione ossea e cognitiva dei soggetti trattati. I dati disponibili ad oggi, in questo senso, appaiono rassicuranti ma va sottolineato ancora una volta come questi sino da considerarsi non esaustivi e conclusivi in quanto gli studi pediatrici fino ad ora condotti (per brevità di durata) non appaiono adeguati per poter definire gli effetti a lungo termine di tali farmaci (specie se si considera che l'avvio di tale terapia in adolescenza espone il soggetto ad una dose cumulativa di gran lunga superiore a quella dell'adulto).

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

L'associazione con farmaci inibitori del citocromo P450 (macrolidi, antifungini, antiretrovirali, calcio antagonisti e ciclosporina) può aumentare la concentrazione sierica delle statine amplificandone i potenziali effetti tossici, mentre l'associazione con farmaci induttori dello stesso citocromo (rifampicina, barbiturici, carbamazepina) ne riduce le concentrazioni sieriche. La Pravastatina presenta un effetto di primo passaggio diverso e pertanto non si dimostra significativamente influenzata da tali meccanismi. Essa rappresenta, pertanto, il farmaco di scelta in caso di associazioni farmacologiche potenzialmente sfavorevoli.

CONCLUSIONI

Nelle conclusioni gli Autori sottolineano a gran voce la necessità di disporre di dati di efficacia certa (riduzione di mortalità e morbilità) delle statine in termini di prevenzione primaria prima di pensare all'introduzione di tali farmaci in larga scala nella popolazione pediatrica asintomatica ma ad alto rischio di patologia cardiovascolare. D'altro canto affermano anche come la precoce introduzione delle statine potrebbe offrire la possibilità di una pesante riduzione del rischio di patologia cardiovascolare (molto di più di quanto già osservato negli adulti) proprio in relazione alla possibilità di controllare e/o far regredire delle lesioni che appaiono di per sé in uno stadio precoce di degenerazione.

Sarà fondamentale, pertanto, individuare con certezza una popolazione di soggetti a rischio considerando anche gli adolescenti affetti da diabete di tipo 2 e da sindrome metabolica (che sembrano superare in termini di rischio cardiovascolare l'Ipercolesterolemia Familiare) o comunque tutti i soggetti portatori di più di un fattore di rischio (iperlipidemia, ipertensione, intolleranza glucidica, familiarità per eventi cardiovascolari precoci...) che presentino l'evidenza di lesioni aterosclerotiche precoci (valutate mediante i metodi non invasivi).

Questi andranno considerati come i veri candidati all'introduzione precoce della terapia con statine sui quali valutare a lungo termine benefici e costi (soprattutto in termini di sicurezza di utilizzo) di tale terapia.

Di fatto, quindi, si tratta di "un punto su..." che lascia aperti ancora alcuni interrogativi chiarendo, però, con decisione quale sia la strada da percorrere: l'efficacia delle statine nella popolazione adulta a rischio di patologia aterosclerotica appare ormai pressoché indiscutibile ma tali dati (che non possono e non devono essere estesi in modo inferenziale diretto all'età pediatrica) devono ancora trovare altrettante conferme nel bambino anche se le premesse ad oggi disponibili sia in termini di efficacia che di sicurezza fanno ben sperare.

Bibliografia di riferimento

- American Academy of Pediatrics. National Cholesterol Education Program: report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Level in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1992;89:525-84.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Cholesterol in childhood. *Pediatrics* 1998;101:141-47.
- Arambepola C, Farnet AJ, Perera R, et al. Statin treatment for children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2006; doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.09.030 (article in press).
- Belay B, Belamarich PF, Tom-Revzon C. The use of statins in pediatrics: knowledge base, limitations, and future directions. *Pediatrics* 2007;119:370-80. <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/119/2/370>
- Bays H. Statine safety: an overview and assessment of the data-2005. *Am J Cardiol.* 2006; 97 (8A): 6C-26C.
- Buck ML. HMG-CoA reductase inhibitor for the treatment of hypercholesterolemia in children and adolescents. *Pediatr Pharmacol* 2002;8(9).
- <http://www.healthsystem.virginia.edu/internet/pediatrics/pharma-news/v8n9.pdf>.
- Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation* 2007;115(14):1948-67
- Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95.
- McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA et al. 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 of McCrindle BW. *Hyperlipidemia in children. Thrombosis Research* 2006;118:48-58.
- Proposta di linee guida per la prevenzione dell'aterosclerosi in età pediatrica. Società Italiana di Nutrizione Pediatrica. <http://www.clinped.unimi.it/lineegui.htm>
- Wiegman A, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292(3):331-7
- Williams CL, Hayman LL, Daniels SR et al. Cardiovascular health in childhood: a state for health professional for the committee on Atherosclerosis, Hypertension and Obe-

sity in the Young (AHOY) of the Council on cardiovascular disease in the young, American Heart Association. *Circulation* 2002;106:143-60.