

Lo screening dei lipidi e delle lipoproteine in pediatria (Parte prima)

Giorgio Bartolozzi

Membro della Commissione Nazionale Vaccini

Indirizzo per corrispondenza: bartolozzi@unifi.it

Le malattie cardio-vascolari rappresentano la causa di morte più frequente nei Paesi occidentali: esse si manifestano soprattutto in età adulta, ma è ormai dimostrato che il processo arteriosclerotico inizia precocemente nella vita e progredisce anno dopo anno. Non vi è dubbio che in questo processo è presente una forte componente genetica, che è alla base della suscettibilità individuale, ma i fattori ambientali, come la dieta e l'attività fisica, sono ugualmente importanti nel determinare il decorso della malattia.

Numerosi dati epidemiologici sottolineano gli effetti negativi sulle malattie cardiovascolari dell'adulto di:

- eccesso di assunzione di grassi saturi e trans, di colesterolo e di carboidrati
- epidemia di obesità
- sindrome metabolica/insulino resistenza
- diminuzione dell'attività fisica

Oggi d'altra parte conosciamo molti dati sulla sicurezza e sull'efficacia di alcuni farmaci, usati nel trattamento della dislipidemia, e conosciamo bene i fattori metabolici che possono rappresentare un rischio per le malattie cardiovascolari dell'adulto. I più potenti fattori di rischio sono:

- l'alta concentrazione delle lipoproteine a bassa densità (LDL)
- la bassa concentrazione delle lipoproteine ad alta densità (HDL)
- l'elevazione della pressione arteriosa
- il diabete mellito tipo 1 e 2
- il fumo di sigaretta
- l'obesità

È stato visto che alcuni di questi rischi sono già presenti nel bambino, per cui i pediatri debbono iniziare un'attiva opera di prevenzione delle malattie cardiovascolari nei loro pazienti.

Lo scopo della pubblicazione di cui parlerò (**Daniels SR, Greer FR, Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. Pediatrics 122:198-208**) è proprio quello di migliorare le conoscenze sui lipidi e le lipoproteine durante l'infanzia e l'adolescenza, per abbassare il rischio delle malattie cardiovascolari. L'attuale epidemia di obesità fra i bambini aumenta la necessità per i pediatri di valutare i fattori di rischio delle malattie cardiovascolari

e di aumentare le raccomandazioni per ridurne l'importanza nella pratica.

SVILUPPO DELL'ARTERIOSCLEROSI NEI BAMBINI

Ampi studi autoptici e altrettanto ampi studi epidemiologici (Bogalusa Heart Study) hanno dimostrato che il processo arteriosclerotico inizia nel bambino.

Il primo reperto arteriosclerotico inizia con la comparsa delle **strisce grasse** all'interno delle arterie. Esse sono caratterizzate dall'accumulo di **macrofagi, pieni di lipidi**, nell'intima delle arterie. La progressione dell'arteriosclerosi è caratterizzata dal continuo accumulo di macrofagi pieni di lipidi e dalla proliferazione di cellule muscolari lisce della parete dei vasi. Queste cellule muscolari lisce migrano nell'intima delle arterie e formano una lesione, chiamata **placca fibrosa**. Questa lesione è responsabile di esiti clinici gravi, come **l'infarto del miocardio** e lo **stroke ischemico**, sia per l'ostruzione del lume delle arterie, sia per la rottura della placca con liberazione di sostanze trombogene.

Gli studi autoptici hanno riguardato soggetti da 15 a 34 anni, morti per cause accidentali. In questi soggetti è stata anche ricercata la **concentrazione di colesterolo**, insieme agli aspetti patologici vascolari, indicativi d'**ipertensione arteriosa**. È stata valutata inoltre l'estensione delle strisce grasse e delle placche fibrose dell'aorta e delle arterie coronarie. Da questi studi è risultato che ***l'estensione delle strisce grasse e delle placche fibrose era associata a un aumento dei fattori di rischio, come l'innalzamento dei livelli di colesterolo e della pressione arteriosa.***

I ricercatori del Bogalusa Heart Study hanno seguito una coorte di bambini nei quali sono stati valutati i fattori di rischio durante le visite scolastiche. Con il passare degli anni alcune di queste persone sono morte per cause accidentali: all'autopsia di queste persone è stata valutata la presenza e l'estensione delle lesioni arteriosclerotiche. In particolare è stato notato che ***l'estensione sulla superficie dell'intima delle arterie di strisce grasse e di placche fibrose aumenta con l'età.*** La prevalenza è risultata di quasi il 70% nei giovani adulti. L'estensione delle lesioni risultava associata, in modo significativo, con l'innalzamento della concentrazione di colesterolo totale, di LDL (lipoproteine a bassa densità) e di trigliceridi, insieme a un abbassamento della concentrazione delle HDL (lipoproteine ad alta densità). Inoltre l'aumento delle lesioni arteriosclerotiche era positivamente correlato con il numero dei fattori di rischio per malattie cardio-vascolari, come la dislipidemia, l'innalzamento della pressione arteriosa e l'obesità.

Più di recente lo sviluppo dell'arteriosclerosi è stato seguito con metodi d'immagine non invasivi: lo studio Muscatine ha

usato gli ultrasuoni delle carotidi per valutare l'ispessimento dell'intima-media (IMT). E' stato dimostrato che in soggetti di 33-42 anni l'ispessimento dell'intima-media delle carotidi si associa ad aumento della concentrazione di colesterolo totale e a innalzamento della pressione arteriosa nel bambino.

Un secondo studio (Cardiovascular Risk in Young Finns Study) ha mostrato una relazione positiva fra fattori di rischio nell'adolescente e presenza subclinica di arteriosclerosi nell'età adulta. In questo studio su oltre 2000 giovani adulti, il rischio di malattie cardiovascolari nell'adolescente fu predittivo di aumento dell'ispessimento dell'intima-media delle carotidi nell'adulto, indipendentemente dai fattori di rischio per IMT, presenti nell'adulto.

Da questi studi, è apparso chiaro che le concentrazioni di colesterolo possono essere elevate nel bambino e nell'adolescente e che le aumentate concentrazioni nel bambino sono associate a un aumento del rischio di arteriosclerosi e di malattie cardio-vascolari nell'adulto.

CONCENTRAZIONI DI COLESTEROLO NEL BAMBINO E NELL'ADOLESCENTE

Da studi di prevalenza (Lipid Research Clinics) è risultato che le concentrazioni di lipidi e di lipoproteine nel siero aumentano durante la prima infanzia e raggiungono concentrazioni simili a quelle viste nel giovane adulto all'incirca a 2 anni di età.

Dati del National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) hanno fornito utili elementi sulla distribuzione dei lipidi e delle lipoproteine nel bambino e nell'adolescente. Dai dati del 1988-1994, nei soggetti da 4 a 19 anni la concentrazione media di colesterolo totale era di 165 mg/dl, con la punta maggiore a 9-11 anni di 171 mg/dl. Questi valori successivamente diminuiscono alla pubertà e aumentano di nuovo successivamente. Questi dati sono essenziali per stabilire l'età migliore per lo screening del colesterolo e sui livelli da considerare, perché le concentrazioni variano con l'età e con il grado di maturazione.

Vi sono inoltre delle differenze a seconda del sesso; nel NHANES 1988-94 i soggetti di sesso femminile hanno livelli di colesterolo totale e concentrazioni di LDL più alti dei maschi. Differenze simili anche dopo lo sviluppo sessuale.

Sono state trovate differenze anche secondo il gruppo etnico: nello stesso studio i bambini neri hanno HDL più alte e più basse concentrazioni di trigliceridi in confronto ai bianchi non-ispanici e ispanici. In un altro studio i bambini neri di 8-10 anni hanno un colesterolo totale di > 200 mg/dl nel 18,7% contro l'11% dei bambini bianchi.

Come è stato visto negli adulti ci sono delle differenze nella concentrazione dei lipidi e delle lipoproteine a seconda degli anni in cui sono stati studiati. Confrontando i valori degli anni 1988-1994 con quelli 1999-2000, è stato visto che in 12 anni la concentrazione di trigliceridi è diminuita di 8,8 mg/dl, mentre LDL e HDL sono rimaste relativamente stabili. Confrontando i dati del 1966-70 con quello degli anni 1988-1994, nei bambini e adolescenti da 4 a 19 anni è stata riportata una diminuzione della concentrazione media di colesterolo totale

di circa 7 mg/dl. Probabilmente queste variazioni sono collegate agli sforzi rivolti a modificare la dieta per prevenire le malattie cardio-vascolari, eseguiti negli anni '50.

In altri studi è risultato che i bambini al 4° grado di scuola hanno nel 13,3% concentrazioni di colesterolo totale > 200 mg/dl, con valori superiori nei soggetti di sesso femminile (15,6%) in confronto ai maschi (11,1%).

Di grande interesse gli studi che hanno seguito a diverse età e nello stesso soggetto i livelli di colesterolo totale: il 75% dei bambini che avevano concentrazioni più alte del 90° centile di colesterolo totale, a distanza di oltre 10 anni avevano ancora concentrazioni di colesterolo alte, superiori ai 200 mg/dl. In un altro studio il 70% dei bambini che avevano elevate concentrazioni di colesterolo, continuavano ad averle quando erano divenuti giovani adulti. È stato visto che l'inizio dell'obesità all'adolescenza o nel giovane adulto, il fumo di sigaretta e l'uso di contraccettivi nelle donne, possono avere un effetto deleterio sulla concentrazione di lipidi e di lipoproteine nell'adulto.

VALUTAZIONE CLINICA

Nel 1992 vennero adottate dall'Accademia Americana di Pediatria delle raccomandazioni per l'esecuzione di screening nei bambini di famiglie con una storia di malattie cardiovascolari precoci o con alti livelli di colesterolo; lo screening veniva anche raccomandato per bambini appartenenti a famiglie con obesità, ipertensione arteriosa e diabete mellito. Queste raccomandazioni non vennero accolte favorevolmente da tutti i pediatri e nessuna organizzazione pediatrica raccomandò lo screening universale.

Effettivamente non esistono dati per i bambini (mentre esistono per l'adulto) che confermino che elevati livelli di colesterolo nel bambino predicano rischi nell'adulto di malattie cardio-vascolari.

D'altra parte ci sono problemi nell'utilizzare una storia familiare di malattie cardio-vascolari o di elevati livelli di colesterolo per eseguire uno screening nel bambino e nell'adolescente, perché può accadere che la storia familiare non sia conosciuta o che sia incompleta o inaccurata; può anche darsi che gli adulti di una famiglia non si siano mai sottoposti a misurare i livelli di colesterolo nel loro sangue o che non siano stati correttamente valutati i rilievi ottenuti. Solo il 35-46% dei bambini e adolescenti hanno esami per il dosaggio del colesterolo totale e delle lipoproteine sulla base di una storia familiare di malattie cardio-vascolari e di elevate concentrazioni di colesterolo.

Con la crescente prevalenza dell'obesità e la possibilità di un aumento costante della pressione arteriosa, si dovrebbe assistere a un aumento nella percentuale di bambini e adolescenti nei quali sia stata determinata la concentrazione di colesterolo e di lipoproteine. Tuttavia nonostante queste raccomandazioni, dal 30 al 60% dei bambini e adolescenti con alti livelli di colesterolo sfuggirebbero all'esecuzione dello screening. Un'altra questione senza risposta è se la mancanza d'identificazione e di trattamento di questi bambini porti o meno a un aumento del rischio di malattie cardio-vascolari.

ANORMALI LIVELLI DI COLESTEROLO

Il National Cholesterol Education Program (NCEP) raccomanda di usare i dati riportati nella tabella 1 per identificare i bambini e gli adolescenti con anormali concentrazioni di lipidi e di lipoproteine. Dall'esame dei dati risulta subito che gli stessi valori sono indicati per i soggetti da 2 a 18 an-

ni. Dopo i 18 anni sono indicati gli stessi valori, caratteristici dell'adulto.

Come è stato detto sopra, le concentrazioni di colesterolo cambiano con l'età nei bambini e negli adolescenti e sono particolarmente variabili alla pubertà. La sensibilità e la specificità delle concentrazioni limite per predire lo stato dei lipidi nell'adulto può variare ampiamente a seconda dell'età della maturazione sessuale del paziente pediatrico.

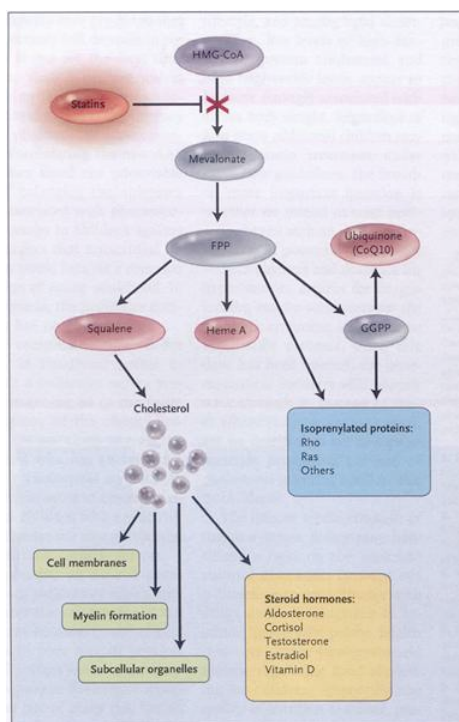


Tabella 1. Limiti del colesterolo totale e delle LDL. Concentrazioni in bambini e adolescenti

È stato osservato che la più bassa sensibilità si manifesta fra i 14 e i 16 anni di età, quando i valori di colesterolo sono generalmente più bassi, mentre la sensibilità più alta avviene fra 5 e 10 anni e fra 17 e 19 anni di età. È interessante notare che i risultati sono simili, indipendentemente dal fatto che lo studio sia limitato o meno ai bambini con storia positiva per malattia cardio-vascolare. Va inoltre rilevato che la tabella non fornisce dati sulla concentrazione di trigliceridi o di HDL.

La misurazione di queste variabili è divenuta più importante, perché una parte dei fattori di rischio è associata all'obesità ed è spesso riferita alla **sindrome metabolica**. A questo proposito l'American Heart Association raccomanda di considerare anormali concentrazioni di trigliceridi superiori a 150 mg/dl e concentrazioni di HDL inferiore a 35 mg/dl, nei bambini e negli adolescenti.

Deriva da tutto questo che un singolo punto di riferimento può essere considerato insufficiente.

Per tutto questo nella Tabella 2 sono riportati diversi punti di riferimento (colesterolo totale, trigliceridi, LDL e HDL) alle varie età e secondo il sesso. Tuttavia questi valori vennero ricavati da studi del 1981, prima dell'aumento dell'obesità. Questi centili vanno usati nello stesso modo di come si usano i centili della pressione arteriosa e del BMI. Per esempio concentrazioni di LDL maggiore del 95° centile (o minori del 5° centile per la concentrazione di HDL) debbono essere considerate anormali, soprattutto quando l'anormalità è persistente nel tempo. La concentrazione di LDL fra il 90 e il 95° centile (5-10° centile per l'HDL) deve essere considerata al limite. Non vi è dubbio che l'uso della tabella 2 ridurrà gli effetti clinici dei cambiamenti naturali delle concentrazioni di lipidi e lipoproteine con l'età.

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

Adapted from the Lipid Research Clinic Pediatric Prevalence Study.¹²

Tabella 2. Distribuzione delle concentrazioni dei lipidi e delle lipoproteine in soggetti dai 5 ai 19 anni.

SINDROME METABOLICA

La sindrome metabolica è un insieme di fattori di rischio per le malattie cardio-vascolari e il diabete mellito, che sembrano essere in relazione con l'obesità e l'insulino-resistenza. La definizione ufficiale per la sindrome metabolica per l'adulto è presentata nella tabella 3. Al momento attuale non esiste una definizione ufficiale per la sindrome metabolica del bambino e dell'adolescente.

La prevalenza della sindrome metabolica nei diversi gruppi dipende dalle variabili e dal livello (cut point) scelto. Comunque sembra che la sindrome metabolica, indipendentemente dal livello scelto per i vari fattori di rischio, prevalga nei bambini sovrappeso e negli adolescenti. Sembra inoltre che la sindrome metabolica aumenti nei bambini e negli adolescenti, insieme a un aumento dell'obesità, del prediabete e del diabete mellito tipo 2.

Studi di patologia, come il Bogalusa Heart Study, hanno mostrato chiaramente che la presenza di un numero crescente di fattori di rischio (come si osserva nella sindrome metabolica) si associ con un aumentato rischio di strisce grasse e di placche fibrose nell'aorta e nelle arterie coronarie.

Generalmente, il trattamento della sindrome metabolica si basa sulla riduzione del centile del BMI di bambini obesi, che usualmente si accompagna a un cambiamento nello stile di vita, nella dieta e nell'attività fisica. È stato dimostrato che i componenti della sindrome metabolica possono migliorare per un'effettiva riduzione del peso, anche se di scarsa entità. Nell'adulto una perdita di peso anche solo del 5-7% può avere successo nella prevenzione del diabete mellito. Questi risultati indicano che per alcuni bambini sovrappeso, il mantenimento del peso durante il periodo di crescita in lunghezza possa avere delle conseguenze favorevoli.

Clinical Measure	Any 3 of the Following 5 Features
Waist circumference, cm	≥ 102 (men) or ≥ 88 (women)
Lipid levels	
Triglycerides, mg/dL	≥ 150
HDL, mg/dL	< 40 (men) or < 50 (women)
Blood pressure, mm Hg	≥ 130/85
Fasting glucose level (includes diabetes), mg/dL	> 100

Note that there is no currently accepted definition of metabolic syndrome in children.

Tabella 3. Definizione di sindrome metabolica per l'adulto