

# Statine, iperlipidemia e obesità. Stato dell'arte

ZEMIRA CANNIOTO

Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Trieste

*Cosa fate per un bambino obeso, con la pancetta, di 10-12 anni, che viene nel vostro ambulatorio? Il cosa e il perché sono contenuti e discussi in questa riflessione su un farmaco che, per ora, ha ben poche indicazioni nel bambino. Il fatto è che bisogna cambiar pagina.*

L'iperlipidemia nel bambino e nell'adolescente si caratterizza, attualmente, come uno dei problemi emergenti, derivando peraltro anche dall'incidenza ormai sempre più epidemica dell'obesità in età pediatrica<sup>1,2</sup>. Per contro, 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), e 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.

Prendendo spunto (e materia) dal lavoro di Belay e coll. recentemente pubblicato su *Pediatrics*<sup>3</sup>, intendiamo con questa trattazione valutare in modo complessivo la problematica dell'uso delle statine in età pediatrica alla luce delle conoscenze e delle indicazioni attualmente disponibili e degli studi fin qui condotti su gruppi di bambini-adolescenti trattati con statine.

## L'EVOLUZIONE ATEROSCLEROTICA

Nell'arco degli ultimi 20 anni lo studio dei meccanismi di sviluppo e progressione della patologia aterosclerotica è stato ulteriormente consolidato.

## STATINS, HYPERLIPIDEMIA AND OBESITY. THE STATE OF THE ART

*(Medico e Bambino 2008;27:309-318)*

### Key words

*Statins, Heterozygous familial hypercholesterolemia, Atherosclerosis*

### Summary

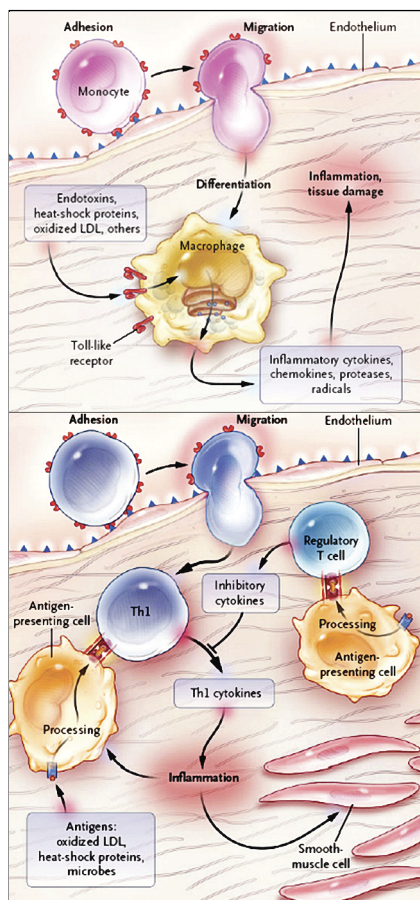
*The prevalence of lipid abnormalities in children is increasing in relation to the concomitant epidemic of obesity and metabolic syndrome. The 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor and statins have been shown to effectively reduce cardiovascular mortality and morbidity in high risk adults. Their use in pediatric population is still debated. We review the current medical strategy in screening and treating lipid abnormalities in children, especially looking at the knowledge base of the use of statins treatment in children and pediatric literature.*

In particolare si sottolinea che:

1. 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 già in età pediatrica con l'evidenza di lesioni aterosclerotiche precoci<sup>4,6</sup>.
2. Il processo infiammatorio e il sistema immune rappresentano degli effettori critici per il processo aterosclerotico (*Figura 1*)<sup>7</sup>.
3. Il rischio di eventi trombotici appare per lo più legato alle caratteristiche intrinseche della placca 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<sup>8,9</sup>.

4. 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.

Tutto questo pone, con relativa urgenza, alla comunità pediatrica (si badi, non al singolo pediatra) un problema a mio avviso non differibile: quello di elaborare una strategia seria e condivisa di prevenzione dell'aterosclerosi già in età pediatrica, dal momento che a questa età si possono individuare, con relativa facilità, i bambini ad alto rischio, a rischio tanto alto da essere quasi sicuri che andranno incontro a una aterosclerosi precoce.



**Figura 1.** Ruolo dell'infiammazione e del sistema immunitario nell'evoluzione del processo aterosclerotico (figure tratte da: Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. N Engl J Med 2005;352:1685-95, modificate).

Questo comporta (quasi inevitabilmente, dove gli strumenti di prevenzione primaria - dieta e attività fisica - non ottengano risultati soddisfacenti) l'uso di una classe di farmaci di largo impiego nell'adulto, ma utilizzati sistematicamente in pediatria, oggi, solo per una condizione alquanto rara, cioè l'ipercolesterolemia familiare.

È chiaro anche che il problema, sino a ieri inesistente, assume, o potrebbe assumere dimensioni grandiose, fino a interessare, almeno per la fase di screening, qualcosa come il 20% della popolazione pediatrica; quindi, nei fatti, coinvolgendo ciascun pediatra di famiglia. È altrettanto chiaro che questo non potrà avvenire prima che seri studi, quanto meno studi pilota, siano giunti a conclusione. Ma gli elementi per riflettere ci sono già.

### QUALI SONO I BAMBINI CANDIDATI A UNA PRIMA VALUTAZIONE?

La risposta potrebbe esser contenuta, ci sembra, in un recente studio di *Lancet*<sup>10</sup>. Tra i 6 e i 10 anni, l'unico criterio di rischio è quello dell'eccesso di peso con aumento della circonferenza addominale (come ormai è accettato, il vero rischio di sindrome metabolica riguarda quasi soltanto i soggetti con accumulo di grasso addominale). Dopo i 10 anni si devono però prendere in considerazione anche i dati di laboratorio, e precisamente: la trigliceridemia, il colesterolo HDL, la glicemia, oltre che la pressione arteriosa.

I bambini che entrerebbero in questo screening (peraltro già considerato doveroso oggi, e che dunque già oggi dovrebbe riguardare tutti i pediatri di famiglia) sarebbero il 10% della popolazione pediatrica di quella fascia di età, quanto meno in Inghilterra.

### LE LINEE GUIDA

Le linee guida (LG) sullo screening e sul trattamento dell'iperlipidemia nel bambino e nell'adolescente si rifanno a quelle pubblicate nel 1992 dall'*Ame-*

*rican Academy of Pediatrics - Expert Panel of the National Education Program (NCEP)*<sup>11</sup>.

Sono previsti due diversi ordini di approccio al problema: un primo livello di intervento di popolazione che mira alla riduzione dei livelli medi di colesterolo attraverso l'introduzione di un programma dietetico-nutrizionale (*Tabella I*) e un secondo livello di intervento individuale basato sull'identificazione dei soggetti a rischio (*Figura 2*).

Per i bambini identificati come a rischio molto alto (obesità, sindrome metabolica, elevati livelli di LDL) si raccomanda un approccio dietetico alquanto restrittivo (*two steps diet*) con riduzione della quota di acidi grassi al 7% e introito di colesterolo inferiore a 200 mg/die.

Il ricorso alla terapia farmacologica viene riservato ai bambini i cui livelli di LDL si mantengano elevati dopo 6-12 mesi dall'avvio di tale strategia dietetica. In particolare si considerano a rischio e quindi meritevoli di terapia farmacologica i soggetti con:

- LDL > 190 mg/dl oppure
- LDL > 160 mg/dl con concomitante familiarità per malattia cardiovascolare precoce e/o presenza di 2 o più fattori di rischio (*Tabella II*).

#### LINEE GUIDA NCEP: APPROCCIO DIETETICO-NUTRIZIONALE DI POPOLAZIONE (first step diet)

- Nessuna restrizione dietetica nei bambini < 2 anni
- In tutti i soggetti > 2 anni si raccomanda un regime nutrizionale normocalorico in cui la quota di calorie lipidiche non superi il 30% con una componente di acidi grassi saturi inferiore al 10% e un introito di colesterolo inferiore a 300 mg/die

Tabella I

#### FATTORI DI RISCHIO PER PATOLOGIA ATROSCLEROTICA IN ETÀ PEDIATRICA

- Eterozigosi per ipercolesterolemia familiare
- Omozigosi per ipercolesterolemia familiare
- Altre dislipidemie (iperlipidemia familiare combinata)
- Sindrome nefrosica
- LES
- Diabete di tipo 1
- Sindrome metabolica
- Trapianto d'organo

Tabella II

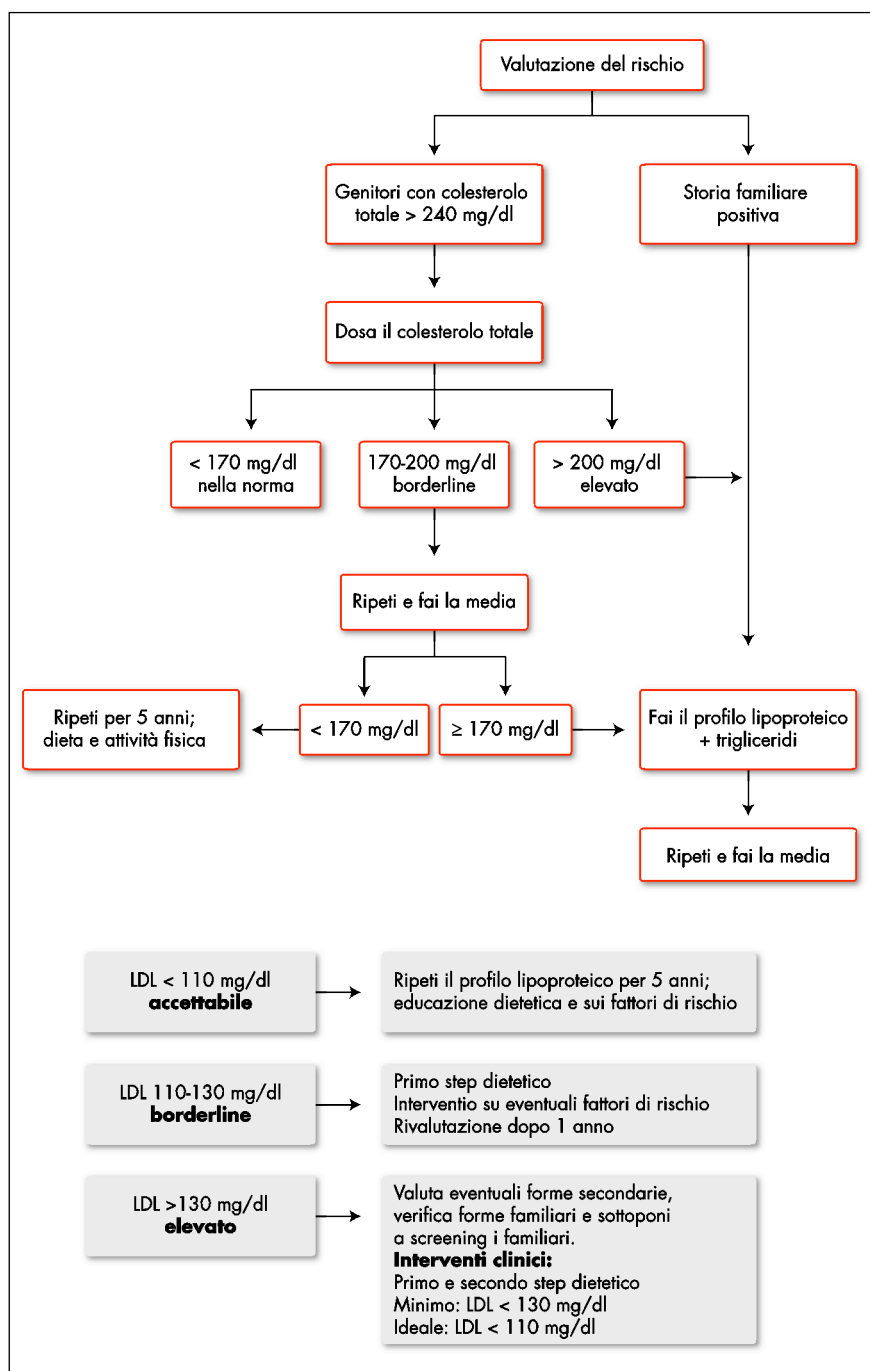


Figura 2. Linee guida NCEP: algoritmo di screening dei soggetti a rischio.

Circa 15 anni più tardi l'*American Heart Association*<sup>12</sup> ha avanzato delle critiche al modello NCEP<sup>13-20</sup>, proponendo alcune modifiche sia in termini di screening che di trattamento dell'iperlipidemia in età pediatrica alla luce dei risultati prodotti dai più recenti studi (Box 1 e 2)<sup>12,21,22</sup>.

### TRATTAMENTO IPOCOLESTEROLEMIZZANTE IN ETÀ PEDIATRICA

L'approccio tradizionale si avvale di una strategia dietetica di restrizione lipidica e attività fisica, coadiuvata dall'eventuale successiva somministrazione

di farmaci quali fibrati, resine sequestranti biliari (colestiramina e colestipolum) e solo più recentemente delle statine.

La strategia dietetica associata all'attività fisica ha dimostrato un'efficacia molto variabile e comunque modesta nella riduzione dei valori di colesterolo totale e di LDL, che va da pochi punti percentuali fino a 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 corrette abitudini alimentari e di stile di vita nel bambino.

Quanto alle resine sequestranti biliari, queste agiscono a livello intestinale bloccando i sali biliari e riducendo conseguentemente l'assorbimento di colesterolo. Aumentano, inoltre, l'utilizzazione a livello epatico del colesterolo endogeno e garantiscono una riduzione dei livelli di colesterolo totale e LDL, variabile dal 12% al 19%. Queste molecole si sono dimostrate ampiamente sicure; sono tuttavia scarsamente palatabili e pertanto soggette a scarsa compliance. Va ricordata l'interferenza di tali farmaci con l'assorbimento della vitamina D e dell'acido folico.

Ricordiamo come quest'ultimo giochi un ruolo fondamentale nel metabolismo dell'omocisteina (acido 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 e di acido folico.

In ogni modo questo tipo di farmaci, mirati più a ridurre l'assorbimento di colesterolo che non a diminuire la quota (più importante) di produzione endogena, in una situazione di alto rischio, e comunque di insufficiente risposta, sembra debba cedere il passo, come per l'adulto, alle statine.

### LE STATINE

Le statine rappresentano il cardine della terapia farmacologica ipocoleste-

## Box 1 - LINEE GUIDA PER LO SCREENING E IL TRATTAMENTO DELL'IPERLIPIDEMIA NEL BAMBINO E NELL'ADOLESCENTE (NCEP + MODIFICHE DELL'AMERICAN HEART ASSOCIATION)

### Raccomandazioni originali dell'NCEP Expert Panel

1. Considera la terapia farmacologica nei bambini > 10 anni (F post-menarca) se dopo 6-12 mesi di terapia dietetica ipocolesterolemizzante:
  - LDL > 190 mg/dl oppure
  - LDL > 160 mg/dl in presenza di storia familiare positiva per eventi cardiovascolari precoci e/o presenza di 2 o più fattori di rischio
2. Invio al Centro di riferimento
3. Obiettivo terapeutico:
  - Minimo LDL < 130 mg/dl
  - Ideale LDL < 110 mg/dl

### Raccomandazioni introdotte dall'AHA

1. Esegui un profilo lipidico nel bambino in sovrappeso o obeso anche in assenza di storia familiare positiva e in questi bambini valuta anche altri aspetti suggestivi di sindrome metabolica (resistenza insulinica, diabete tipo 2, ipertensione, adiposità centrale...)
2. Per i bambini che rientrano nei criteri per l'avvio di una terapia farmacologica ipocolesterolemizzante le statine sono raccomandate come terapia di prima scelta
3. Nei bambini con iperlipidemie gravi, la presenza di fattori di rischio aggiuntivi può giustificare una maggiore aggressività terapeutica (inizio di terapia per valori di LDL inferiori, riduzione dell'obiettivo terapeutico e in casi selezionati considera l'inizio della terapia anche prima dei 10 anni. I fattori di rischio aggiuntivo sono:
  - Sesso maschile
  - Storia familiare importante per morte e/o eventi cardiovascolari precoci
  - Associazione con ↓HDL e/o ↑Trigliceridi
  - Sovrappeso, obesità, sindrome metabolica
  - Condizioni cliniche associate a un aumentato rischio per patologia aterosclerotica: diabete, HIV, LES, trapianto d'organo, neoplasia o precedente neoplastico
  - Ipertensione
  - Fumo (anche esposizione passiva)
  - ↑Lipoproteina(a), omocisteina, PCR

Da voce bibliografica 12

## Box 2 - OBESITÀ, SINDROME METABOLICA E IPERLIPIDEMIE

- L'obesità tra i bambini e gli adolescenti appare ulteriormente in aumento: dati recenti riportano una prevalenza del 10,4% nei bambini tra 2 e 5 anni, del 15,3% tra 6 e 11 anni e del 15,5% sopra i 12 anni<sup>21</sup>.
- Nei bambini obesi appare più elevato il rischio di sviluppare una resistenza insulinica (con iperinsulinemia) o un franco diabete di tipo 2: 12,6 volte di più rispetto ai controlli non obesi di pari età<sup>22</sup>.
- La resistenza insulinica determina ↑trigliceridi e LDL e ↓HDL. Tali alterazioni del profilo lipoproteico sono mediate dall'azione dell'insulina (in eccesso) che agisce da stimolo alla sintesi epatica di VLDL (e quindi ↑trigliceridi e LDL), attiva le lipoprotein-lipasi del tessuto periferico (con conseguente aumento della quota circolante di trigliceridi e LDL) e aumenta la degradazione di apolipoproteina A1/HDL (con conseguente ↓HDL).

rolemizzante. La loro efficacia appare ormai definitivamente dimostrata dai numerosi studi condotti sull'adulto e anche da quelli pediatrici (*vedi oltre*). Essa si realizza attraverso un duplice meccanismo d'azione che può essere così sintetizzato:

**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 3*). A tale riduzione segue una up-regulation dei recettori cellulari superficiali per le LDL che determina un

aumento della capacità di internalizzazione delle stesse LDL con conseguente riduzione dei loro livelli circolanti.

**2. Effetti pleiotropi.** 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-pirofosfato e geranyl-pirofosfato), 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.

Le statine attualmente approvate per l'uso pediatrico dalla *Food and Drug Administration* (FDA) sono quattro (*Tabella III*). Tutte hanno dimostrato una capacità di riduzione dei livelli di LDL dell'ordine del 25-45%<sup>23</sup>.

Le diverse molecole si differenziano esclusivamente in termini di lipofilia (e quindi nella capacità di attraversare la barriera emato-encefalica) e di concentrazione dei metaboliti attivi circolanti, presenti dopo il metabolismo epatico di primo passaggio. La scelta di una statina rispetto a un'altra rappresenta solo una questione di preferenza, salvo in caso di possibili interazioni farmacologiche dove si deve preferire la pravastatina (*vedi oltre: Interazioni farmacologiche*). La dose di partenza deve essere la minima consigliata con un'unica somministrazione serale (così da coincidere con il picco di sintesi endogena di colesterolo); all'inizio della terapia si assiste, di solito, alla massima efficacia in termini di riduzione dei livelli di LDL. Successivamente, si può procedere a incrementi di dose mensili, nel corso dei quali si realizza un andamento logaritmico-lineare dose-risposta, valutabile nell'ordine di un ulteriore 6% di riduzione dei livelli di LDL a ogni raddoppio di dose<sup>12,24</sup>.

### La letteratura sugli adulti e l'estrapolazione pediatrica

Attualmente esistono almeno 40 trial randomizzati controllati che "cer-



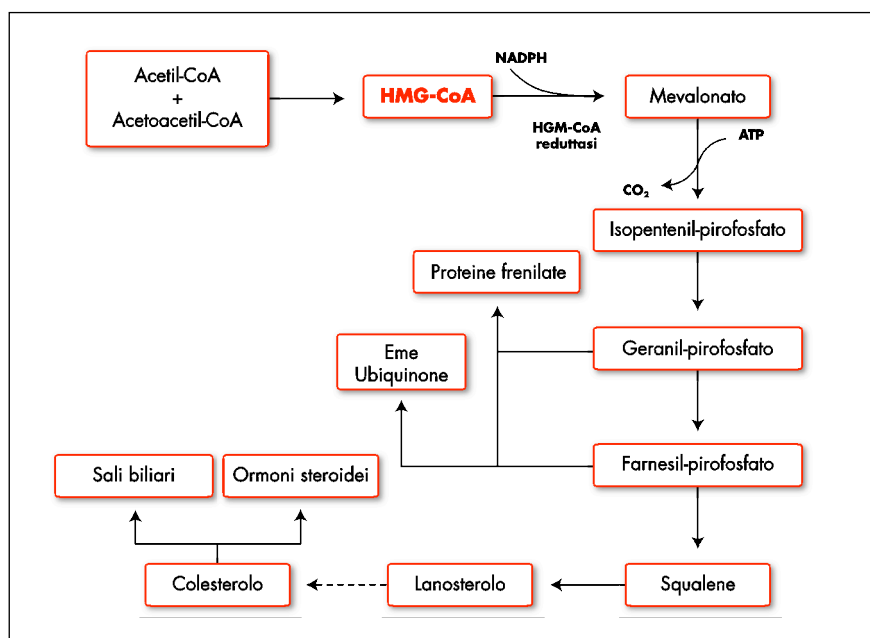


Figura 3. Schema della sintesi endogena del colesterolo.

scolari, ma questa appare alquanto modesta rispetto a quella evidenziata negli studi di prevenzione secondaria<sup>27,28</sup>.

3. La capacità di riduzione del rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare dimostrata dalle statine appare comunque superiore, a parità dei livelli di LDL raggiunti, rispetto a quella ottenuta con altri presidi terapeutici. Si suppone che tale differenza sia da attribuire agli effetti pleiotropi delle statine (indipendenti dai livelli di LDL) e in particolare al loro potenziale effetto sui meccanismi dell'infiammazione (*vedi prima*). Tali effetti, però, si esplicano soprattutto nei confronti di placche aterosclerotiche in stadio avanzato, condizione che risulta pressoché estranea all'età pediatrica, e questo potrebbe limitare, almeno sulla carta, l'efficacia delle statine stesse<sup>29</sup>.

**STATINE APPROVATE DALLA FDA PER UN USO IN ETÀ PEDIATRICA**

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

Tabella III

tificano" l'efficacia delle statine nella prevenzione della malattia cardiovascolare nell'adulto.

L'interesse per l'utilizzo di questi farmaci anche in pediatria è nato e continua ad alimentarsi proprio grazie a questi lavori, ma certamente è necessario trovare adeguate indicazioni di efficacia (e sicurezza) attraverso studi specificamente condotti su pazienti pediatrici. L'estensione all'età pediatrica delle confortanti evidenze valutate sull'adulto, infatti, deve proporre le seguenti riflessioni<sup>3</sup>:

1. La gran parte degli studi sull'adulto sono studi di prevenzione secondaria (prevenzione dopo un pregresso evento cardiovascolare), condizione eccezionalmente rara in pediatria. Trattandosi di prevenzione secondaria,

l'approccio proposto appare particolarmente intensivista (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 di efficacia<sup>25,26</sup>. L'estensione di queste 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 alcuni studi di prevenzione primaria nell'adulto che hanno dimostrato una certa efficacia delle statine nella riduzione della mortalità e morbilità per eventi cardiovascolari,

**STUDI SULLE STATINE IN PEDIATRICA**

L'aspetto cruciale appare pertanto relativo ai dati di efficacia e sicurezza disponibili in termini di uso pediatrico delle statine. Complessivamente, ad oggi possiamo identificare 15 trial clinici sull'uso delle statine in età pediatrica, dei quali 11 sono strettamente orientati verso la popolazione pediatrica affetta da ipercolesterolemia familiare (i restanti 4 lavori sono condotti su pazienti affetti da malattia renale e/o sottoposti a trapianto renale); accanto a questi ricordiamo anche 7 lavori riguardanti serie prospettiche di pazienti (*Tabella IV*)<sup>31-50,53</sup>.

L'ipercolesterolemia familiare definisce, come è noto, una popolazione ad alto rischio di degenerazione aterosclerotica precoce, è legata a diverse mutazioni genetiche sul cromosoma 19 a trasmissione dominante, a incidenza, allo stato eterozigote, di un soggetto ogni 500. I bambini affetti da questa condizione hanno una colesterolemia tra 240 e 500 mg%ml e di loro il 50% andrà incontro a patologia coronarica entro i 50 anni e l'85% entro i 65<sup>30</sup>.

Tutti gli studi randomizzati controllati (RCT) hanno valutato l'efficacia di diverse statine a differenti dosaggi verso placebo; in due ulteriori lavori<sup>40,41</sup>, invece, l'efficacia delle statine è stata valutata in aggiunta a un regime terapeutico già consolidato (dieta/resina sequestrante biliare).

**STUDI CLINICI SULL'USO DELLE STATINE IN BAMBINI AFFETTI DA IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE**

Studio	Tipo	Durata	Pz (M) Età	Intervento	Risultati
Wiegman <sup>32</sup>	RCT	96 sett	214 (100) 8-18 aa	Pravastatina 20 mg se <14 aa; 40 mg se >14 aa vs placebo	↓ LDL: 24%
de Jongh <sup>33</sup>	RCT	48 sett	175 (99) 10-17 aa	Simvastatina 40 mg vs placebo	↓ LDL: 41%
Stein <sup>34</sup>	RCT	48 sett	132 (132) 10-17 aa	Lovastatina 10 mg - 40 mg vs placebo	↓ LDL: 17% (10 mg); 24% (20 mg); 27% (40 mg)
de Jongh <sup>35</sup>	RCT	28 sett	50 (26) 9-18 aa	Simvastatina 40 mg vs placebo	↓ LDL: 39%
McCordle <sup>36</sup>	RCT	26 sett	187 (120) 10-17 aa	Atorvastatina 20 mg vs placebo	↓ LDL: 40%
Clauss <sup>37</sup>	RCT	24 sett	54 (0) 10-17 aa	Lovastatina 40 mg vs placebo	↓ LDL: 27%
Knipscheer <sup>38</sup>	RCT (4 bracci)	12 sett	72 (25) 8-16 aa	Pravastatina 5 mg (a), 10 mg (b), 20 mg (c) vs placebo	↓ LDL: (a) 23% (b) 24% (c) 33%
Couture <sup>39</sup>	RCT	6 sett	63 (37) 8-17 aa	Simvastatina 20 mg vs placebo	↓ LDL: 31 %
McCordle <sup>40</sup>	Trial random. cross over	18 sett	40 (25) 8-18 aa	Pravastatina 10 mg + colestipolo 5 g vs colestipolo 10 g	↓ LDL: 17 %
Stefanutti <sup>41</sup>	Trial parallelo non random.	48 sett	16 (7) 4-11 aa	Simvastatina 10 mg + step II dieta vs step II dieta	↓ LDL: 24 %
Lambert <sup>42</sup>	Comparazione serie prospettiche (4 bracci)	8 sett	69 (69) < 17 aa	Lovastatina 10 mg (a), 20mg (b), 30 mg (c), 40 mg (d) Vs. Placebo (4 sett di wash out)	↓ LDL: (a) 21% (b) 24% (c) 27% (d) 36%
Athyros <sup>43</sup>	Serie prospettica	36 mesi	16 (16) 10-17 aa	Atorvastatina 10-40 mg	↓ LDL: 45%
Ducobu <sup>44</sup>	Serie prospettica	24 mesi	32 (22) < 17 aa	Simvastatina 5-20 mg se < 10 aa; 10-40 mg se > 10 aa	↓ LDL: 29 %
Hedman <sup>45,46</sup>	Serie prospettica	24 mesi	30 (11) > 4 aa	Pravastatina 10-50 mg	↓ LDL: 25-33%
Dirisamer <sup>47</sup>	Serie prospettica	12 mesi	20 (8) 10-17 aa	Simvastatina 5-20 mg	↓ LDL: 25-36%
Sinziger <sup>48</sup>	Serie prospettica	48 mesi	13 (8) 6-13 (a); 7-10 (b)	Lovastatina 20 mg (a); Lovastatina 20 mg + Colestiramina (b)	↓ LDL: 23% (a) 26% (b)
Stein <sup>49</sup>	Serie prospettica	36 mesi	6 (4) 15-20 aa	Lovastatina 80 mg (3 pz); Simvastatina 40 mg (3 pz)	↓ LDL: 41%
Hedman <sup>50</sup>	Serie prospettica	8 sett	20 (7) > 4 aa	Pravastatina 10 mg	↓ LDL: 21%
Rodenburg <sup>53</sup>	Studio di follow-up	4,5 anni (2,1-7,4)	186 (91) 10-20 aa	Pravastatina 20 mg se <14 aa; 40 mg se >14 aa	↓ LDL: 29.2%

Tabella IV

Negli 8 RCT<sup>32-39</sup> è stata arruolata una popolazione pediatrica complessiva di 947 pazienti (maschi 548) di età compresa tra 8 e 18 anni (con una media di 102 pazienti per studio; range 50-214). Complessivamente l'età media dei soggetti trattati risulta pari a 14,7 anni; tale dato dimostra come negli studi a tutt'oggi disponibili vengano sottoposti al trattamento con statine soprattutto soggetti in età adolescenziale piuttosto che bambini. La durata media di somministrazione/osservazione è stata di 27

settimane, con un range variabile dalle 6 alle 96 settimane. In tutti questi lavori il criterio di arruolamento era basato su un rilievo di LDL > 150 mg/dl in presenza di almeno un genitore affetto da ipercolesterolemia familiare.

**Efficacia**

In questi lavori si dimostra una riduzione media dei livelli di LDL pari a 73 mg/dl (IC 95%: 62-86 mg/dl) rispet-

to al placebo. L'efficacia delle singole statine alle diverse dosi si è dimostrata, però, ampiamente variabile: la massima efficacia (media di 87 mg/dl; IC 95%: 71-103 mg/dl) si è infatti evidenziata con l'utilizzo dell'atorvastatina 10-20 mg/die rispetto al placebo<sup>36</sup> mentre la minor efficacia (57 mg/dl; IC 95%: 47-68 mg/dl) è stata evidenziata con

l'uso della pravastatina 20-40 mg rispetto al placebo<sup>32</sup>. In particolare, in tabella, abbiamo riportato i valori di variazione percentuale dei livelli di LDL rispetto al basale: negli 8 RCT<sup>32-39</sup> essa risulta pari al 29% in media, con una variabilità compresa tra il 17%<sup>34</sup> e il 41%<sup>33</sup>.

Nessuna differenza significativa è stata evidenziata in termini di riduzione dei livelli di trigliceridi (valutata in soli 3 studi<sup>34,36,38</sup>), mentre si è dimostrato un certo incremento dei livelli di HDL valutato in media nell'ordine del 3,36% rispetto al basale<sup>33,34,36-38</sup>.

In alcuni di questi trial clinici l'efficacia della terapia è stata valutata anche mediante introduzione dei cosiddetti end-point 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, *Tabella V*). In particolare, nel lavoro di Wiegman<sup>32</sup>, si è osservata una riduzione significativa, nei soggetti trattati rispetto al gruppo placebo, dello spessore dell'intima media del distretto carotideo, mentre nel lavoro di de Jong<sup>35</sup> si è dimostrato un aumento significativo della dilatazione flusso-mediata dell'arteria brachiale nel gruppo trattato.

#### Sicurezza e tossicità

Sia negli 11 trial clinici che nelle 7 serie prospettiche vengono riportati

dati in termini di sicurezza dell'uso delle statine nei pazienti trattati per una complessiva esposizione di circa 1162 bambini/anno. In tutti gli 8 RCT gli effetti avversi si dimostrano distribuiti in uguale misura nei trattati e nei gruppi placebo; inoltre, non sembra esserci una diretta correlazione tra l'entità degli effetti avversi e il tipo e dosaggio delle singole statine.

In generale, nell'adulto, si tratta di farmaci ben tollerati e considerati sicuri; 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 (1-5% dei pazienti in terapia) e transitorio delle statine il più delle volte asintomatico. 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 con farmaci che agiscono sul sistema del citocromo P450.

In nessuno dei lavori pediatrici condotti si è dimostrata una differenza significativa nel rialzo delle transaminasi epatiche tra i soggetti trattati rispetto ai gruppi placebo.

Nella pratica comune, comunque, si

consiglia di monitorare 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 rhabdmiolisi massiva con conseguente insufficienza renale e morte, anche se nell'uso pediatrico ci sono segnalazioni solo di lieve mialgia senza rialzo di CPK.

A questo proposito si ricorda la nota vicenda della cerivastatina che è stata ritirata dal commercio dopo l'evidenza di alcuni casi di rhabdmiolisi fatale. Questa statina aveva una potenziale tossicità muscolare 16-80 volte maggiore rispetto alle altre<sup>51</sup>. L'esatto meccanismo attraverso il quale si realizza la tossicità muscolare non è ancora noto (sembra essere coinvolta la deplezione dei metaboliti a valle, soprattutto l'ubiquinone mitocondriale). È noto che l'associazione con i fibrati aumenta la potenzialità di danno muscolare.

In uno solo dei lavori<sup>42</sup> si è osservato un rialzo significativo delle CPK nel gruppo dei pazienti trattati (con lovastatina) rispetto al placebo senza, peraltro, che tale rialzo si accompagnasse ad alcuna sintomatologia clinica negli stessi pazienti.

□ **Sviluppo staturale-ponderale e maturazione sessuale.** L'ipotesi che una terapia con statine, avviata in età pediatrica e adolescenziale, possa interferire negativamente sulla crescita staturale-ponderale, sullo sviluppo puberale e sulla maturazione ossea e cognitiva dei soggetti trattati rappresenta una delle principali ragioni che impongono una particolare cautela nell'apertura all'uso pediatrico.

A questo proposito i lavori condotti non hanno dimostrato differenze significative né in termini di sviluppo staturale-ponderale<sup>32-34,37,40</sup>, né di sviluppo puberale<sup>32-34,36,45</sup> fra i trattati e i gruppi placebo. Il pattern ormonale (DHEA, cortisolo, LH, FSH, estradiolo, testosterone) è stato valutato in 4 differenti studi; in 3 di questi<sup>32,33,41</sup> si è evidenziato un modesto ma significativo ( $p < 0,05$ ) incremento dei livelli di DHEA nei pa-

#### 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.

Tabella V

zienti sottoposti a terapia con statine rispetto al placebo, dato che non ha trovato conferme, invece, nello studio di Clauss e coll.<sup>37</sup>. In ogni caso, le differenze evidenziate, seppure significative, non sembrerebbero avere una reale rilevanza clinica.

La maturazione cognitiva è stata valutata solo in uno studio attraverso l'analisi delle performance scolastiche dei pazienti trattati che non dimostrano differenze rispetto al gruppo placebo<sup>32</sup>.

□ **Teratogenicità.** Alcuni studi hanno chiaramente dimostrato la 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)<sup>52</sup>. Tale potenzialità sembra essere riconducibile all'alterazione di morfogeni sterolo-dipendenti.

□ **Interazioni farmacologiche.** L'associazione con farmaci inibitori del citocromo P450 (macrolidi, antifungini, antiretrovirali, calcio-antagonisti e ciclosporine) 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<sup>24</sup>.

In sintesi, quindi, i dati di efficacia e sicurezza disponibili ad oggi in merito all'uso delle statine in età pediatrica appaiono rassicuranti, ma va sottolineato ancora una volta come questi siano da considerarsi non esaustivi e conclusivi in quanto gli studi condotti, per brevità di durata, non appaiono adeguati per poter definirne gli effetti a lungo termine (specie se si considera che l'avvio di tale terapia in adolescenza espone il soggetto a una dose cumulativa di gran lunga superiore a quella dell'adulto).

L'unico studio a oggi disponibile da cui si possono ricavare dati a lunga distanza è quello recentemente pubblicato da Rodenburg e coll.<sup>53</sup> che rappresenta in realtà un'estensione dello studio precedente<sup>32</sup>. In questo studio è stato ottenuto un periodo di assunzione medio di 4,5 anni (2,1-7,4 anni) con esito di riduzione media di LDL del 29,2 +/- 17,3% (rispetto ai valori di partenza) e dati di sicurezza quasi assoluti (solo 2 casi con rialzo di CPK, poi risultati imputabili all'elevata attività fisica praticata dai due soggetti, 4 casi di mialgie transitorie senza aumento di CPK, sviluppo sessuale e di crescita normale...).

Tale studio giunge anche a interessanti conclusioni in relazione alla tempestività di intervento. Valutando, infatti, l'end point surrogato di riduzione dello spessore dell'intima media, questo risulta favorevolmente condizionato dall'introduzione quanto più precoce della terapia.

### CONCLUSIONI

La crescente incidenza del problema dell'iperlipidemia nel bambino e nell'adolescente, in gran parte correlata alla diffusione dell'obesità, impone un'importante presa in carico in termini di strategie di riduzione del rischio cardiovascolare da attuare a partire dall'età pediatrica.

Al momento, l'apertura delle statine all'applicazione pediatrica è riservata alla sola condizione dell'ipercolesterolemia familiare, quadro che rappresenta una vera condizione di rischio di degenerazione cardiovascolare precoce.

È difficile, però, non considerare come potenziali candidati all'uso delle statine anche pazienti affetti da obesità, con sindrome metabolica e/o ipercolesterolemia, dal momento che sempre più consolidate evidenze collocano l'esordio della degenerazione aterosclerotica a partire appunto dall'età pediatrica.

Tra queste evidenze, in particolare, un recentissimo lavoro pubblicato sul *New England Journal of Medicine* sancisce con evidenze numeriche inequivocabili la correlazione tra obesità in-

### MESSAGGI CHIAVE

□ La sindrome metabolica, di cui fa parte l'ipercolesterolemia, con aumento significativo di LDL e con inizio precoce del processo di aterosclerosi, è una componente comune dell'obesità a esordio in età pre-adolescenziale.

□ La sindrome può essere presa in considerazione già prima dei 10 anni nei bambini sovrappeso, anche solo per la presenza di obesità centrale (aumento della circonferenza addominale), ma dopo i 10 anni è doveroso un approfondimento laboratoristico semplice (glicemia, trigliceridemia, colesterolemia con dosaggio di LDL), in tutti i bambini che rispondono ai criteri per la diagnosi formale di obesità.

□ In tutti i bambini in sovrappeso, già prima che si configuri un franca condizione di obesità, è doveroso intraprendere un lavoro di educazione nutrizionale e promuovere uno stile di vita anti-obesogeno: nei bambini obesi questa misura è ancora più cogente; nei bambini con sindrome metabolica le indicazioni alimentari debbono essere ancora più severamente restrittive.

□ Se è presente una ipercolesterolemia significativa con LDL > 110 mg%ml è doveroso, inoltre, intervenire farmacologicamente con le resine sequestranti biliari.

□ Nel bambino, sinora, l'utilizzo delle statine è indicato soltanto per l'ipercolesterolemia familiare; tuttavia, il loro uso appare assolutamente ragionevole anche nell'ipercolesterolemia associata a obesità.

□ Sembra essenziale intraprendere, per questi casi, RCT policentrici su coorti per valutare l'efficacia e la sicurezza dei trattamenti di prevenzione primaria a lungo e lunghissimo termine nel bambino, utilizzando sia gli *outcome* di mortalità (che però richiedono tempi assai lunghi) sia gli *end-point* surrogati (spessore dell'intima, dilatazione flussomediata dell'arteria brachiale).

□ L'individuazione dei soggetti candidati e un primo approccio devono però, sin d'ora, far parte del lavoro professionale di ogni singolo pediatra.

fantile (specie nei maschi tra 7 e 13 anni e nelle femmine tra 10 e 13 anni) e aumento del rischio di patologia cardiovascolare nell'età adulta<sup>54</sup>.



Allo stato attuale, però, appare ancora evidente la necessità di poter disporre di dati di efficacia certa (riduzione di mortalità e morbilità) delle statine in termini di prevenzione primaria, ma soprattutto di dati di sicurezza a lungo termine, prima di pensare all'introduzione di questi farmaci in larga scala nella popolazione pediatrica.

D'altra parte, tali dati non si possono ottenere se non nel giro di anni (grosso modo una ventina, essendo questo il tempo necessario per arrivare alla sintomatologia conclamata e all'aumento del rischio di mortalità), sicché da una parte sembra doveroso seguire criteri di stretta prudenza nel prescrivere delle statine per tempi lunghissimi, dall'altra iniziare quanto prima con degli RCT su coorti di pazienti a rischio particolarmente elevato, seguiti nel lungo termine.

Questi studi non possono essere condotti se non da centri di riferimento multipli, e nello stesso tempo non possono coinvolgere i pediatri di famiglia nella individuazione dei casi, misura che oggi deve già essere ritenuta deontologicamente doverosa, considerando che il rischio di questi soggetti non è inferiore a quello dei pazienti con ipercolesterolemia familiare.

In questi bambini sarà opportuno valutare mediante metodi non invasivi l'evidenza di lesioni aterosclerotiche precoci, la cui evoluzione potrà rappresentare un criterio preclinico di efficacia del trattamento.

#### Indirizzo per corrispondenza:

Zemira Cannioto  
e-mail: zemira79@hotmail.com

#### Bibliografia

1. Gidding SS, Bao W, Srinivasan SR, et al. Effects of secular trends in obesity on coronary risk factor in children: the Bogalusa Heart Study. *J Pediatr* 1995;127:868-74.
2. Cook S, Weitzman M, Auinger P, et al. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157:821-7.

3. 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>.
4. Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentrations and smoking: a preliminary report from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *JAMA* 1990;264:3018-24.
5. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: the Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998;338:1650-6.
6. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation* 2001;103:2705-10.
7. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95.
8. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndrome. *Heart* 2000;83:361-6.
9. Mohiaddin RH, Burman ED, Prasad SK, et al. Glasgow remodelling of the atherosclerotic aorta demonstrated by cardiovascular magnetic resonance: the CORDA Asymptomatic Subject Plaque Assessment Research (CASPAR) Project. *J Cardiovasc Magn Reson* 2004;6:517-25.
10. Zimmer P, Alberti G, Kaufman E, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet* 2007;369:2059-61.
11. 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.
12. McCrindle BW, Elaine M, Urbina EM, 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 Cardiovascular Disease in the Young with the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation* 2007; 115:1948-67.
13. Rifai N, Neufeld E, Ahldrom P, et al. Failure of current guidelines for cholesterol screening in urban African-American adolescents. *Pediatrics* 1996;98:383-8.
14. Bachman RP, Schoen EJ, Stembridge A, et al. Compliance with childhood cholesterol screening among members of a prepaid healthplan. *Am J Dis Child* 1993;147:382-5.
15. Diller PM, Huster GA, Leach AD, et al. Definition and application of discretionary screening indicators according to the National Cholesterol Education Program for children and adolescents. *J Pediatr* 1995;126:345-52.
16. Dennison BA, Kikuchi DA, Srinivasan SR, et al. Serum total cholesterol screening for the detection of elevated low density lipoprotein in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1990;85:472-9.
17. Jolliffe CJ, Janssen I. Distribution of lipoproteins by age and gender in adolescents. *Circulation* 2006;114:1056-62.
18. Gidding SS, Stone NJ, Bookstein LC, et al. Month-to-month variability of lipids, lipoproteins and apolipoproteins and the impact of acute infection in adolescents. *J Pediatr* 1998; 133:242-6.
19. Windorski SK, Kalb KA. Educating NPs to educate patients: cholesterol screening in pe-

- diatric primary care. *J Pediatr Health Care* 2002;16:60-6.
20. Boyd GS, Koenigsberg J, Falkner B, et al. Effect of obesity and high blood pressure on plasma lipid levels in children and adolescents. *Pediatrics* 2005;116:442-6.
21. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, et al. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA* 2002;288:1728-32.
22. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, et al. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1999;103:1175-82.
23. Vrečer M, Turk S, Drinovec J, et al. Use of statins in primary and secondary prevention of coronary heart disease and ischemic stroke: meta-analysis of randomized trials. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003;41:567-77.
24. 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>.
25. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implication of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III. *Circulation* 2004;110: 227-39.
26. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
27. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol level: results of AFCAPS/tex CAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279: 1615-22.
28. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
29. Nissen SF, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:29-38.
30. Wiegman A, Rodenburg J, de Jongh S, et al. Family history and cardiovascular risk in familial hypercholesterolemia. Data in more than 1000 children. *Circulation* 2003;107: 1473-8.
31. Arambepola C, Farnet AJ, Perera R, et al. Statin treatment for children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* (2006), doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.09.030 (in press).
32. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292: 331-7.
33. de Jongh S, Ose L, Szamosi T, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. *Circulation* 2002;106:2231-7.
34. Stein EA, Illingworth DR, Kwiterovich PO, et al. Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281:137-44.
35. de Jongh S, Lilien MR, Roodt J, Stroos

ESG, Bakker HD, Kastelein JJP. Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2117-21.

36. McCrindle BW, Ose L, Marais AD. Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2003;142:74-80.

37. Clauss SB, Holmes KW, Hopkins P, et al. Efficacy and safety of lovastatin therapy in adolescent girls with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatrics* 2005;116:682-8.

38. Knipscheer HC, Boelen CC, Kastelein JJ, et al. Short-term efficacy and safety of pravastatin in 72 children with familial hypercholesterolemia. *Pediatr Res* 1996;39:867-71.

39. Couture P, Brun LD, Szots F, et al. Association of specific LDL receptor gene mutations with differential plasma lipoprotein response to simvastatin in young French Canadians with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1007-12.

40. 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;51:715-21.

41. Stefanutti C, Lucani G, Vivenzio A, Di Giacomo S. Diet only and diet plus simvastatin in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia in childhood. *Drugs Exp Clin Res* 1999;25:23-8.

42. Lambert M, Lupien PJ, Gagne C, et al. Treatment of familial hypercholesterolemia in children and adolescents: effect of lovastatin. Canadian Lovastatin in Children Study Group. *Pediatrics* 1996;97:619-28.

43. Athyros VG, Papageorgiou AA, Kontopoulos AG. Long-term treatment with atorvastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2002;163:205-6.

44. Ducobu J, Brasseur D, Chaudron JM, Deslypere JP, Muls E, Thomson M. Simvastatin use in children. *Lancet* 1992;339:1488.

45. Hedman M, Matikainen T, Fohr A, et al. Efficacy and safety of pravastatin in children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia: a prospective clinical follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1942-52.

46. Hedman M, Miettinen TA, Gylling H, Ketomaki A, Antikainen M. Serum noncholesterol sterols in children with heterozygous familial hypercholesterolemia undergoing pravastatin therapy. *J Pediatr* 2006;148:241-6.

47. Dirisamer A. The effect of low-dose sim-

vastatin in children with familial hypercholesterolemia: a 1-year observation. *Eur J Pediatr* 2003;162:421-5.

48. Sinzinger H, Schmid P, Pirich C, et al. Treatment of hypercholesterolemia in children. *Lancet* 1992;340:548-9.

49. Stein EA. Treatment of familial hypercholesterolemia with drugs in children. *Arteriosclerosis* 1989(1 Suppl):145-51.

50. Hedman M, Neuvonen PJ, Neuvonen M, Holmberg C, Antikainen M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pravastatin in children with familial hypercholesterolemia. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74:178-85.

51. Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 2002;346:539-40.

52. Edison RJ, Muenke M. Mechanistic and epidemiologic considerations in the evaluation of adverse birth outcomes following gestational exposure to statins. *Am J Med Genet* 2004;131:287-98.

53. Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, et al. Statin treatment in children with Familial Hypercholesterolemia: the younger, the better. *Circulation* 2007;116:664-8.

54. Baker JL, Olsen LW, Sorensen T. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med* 2007;357:2329-37.



## INFANTIA2000 software e servizi per la pediatria

**Infantia2000 Studio** è l'intuitivo software gestionale per il **Pediatra di Famiglia** che garantisce semplicità d'uso, aderenza normativa, rigorousità scientifica e un concreto supporto ai percorsi clinici decisionali. Caratteristiche che scaturiscono da una consolidata esperienza sul campo a fianco della pediatria e dal riscontro continuo di oltre 4.000 utilizzatori in tutta Italia.

[ [www.infantia2000.it](http://www.infantia2000.it) ]



Accessibilità  
Continuità  
Integrazione  
Appropriatezza  
Tempestività  
dei dati clinici

**NO PROBLEM.**

### FIMESAN POINT

Attraverso la Rete Territoriale dei **FimeSan Point**, qualificate aziende informatiche severamente certificate da FimeSan, seguiamo da vicino tutte le fasi di installazione, avviamento, addestramento e assistenza delle varie soluzioni software, per un più rapido ed efficace utilizzo delle stesse.

consulti la mappa su: [www.infantia2000.it/fimesanpoint](http://www.infantia2000.it/fimesanpoint)

Per ricevere maggiori informazioni o richiedere gratuitamente il CD Demo di INFANTIA2000 chiami il:

Numero Verde  
**800.011.781**



### TOTAL MOBILITY



Mobilità, indipendenza geografica di accesso ai dati, interoperabilità.



**Sempre, Comunque e Dovunque.**



**RETE, LIBERO, MOBILE, VISION**, sono moduli opzionali per una totale accessibilità e condivisione dei dati, anche in mobilità e tramite palmari.



### INTEGRAZIONI REGIONALI

**Infantia2000 Studio** è la risposta efficace per la comunicazione del Pdf con il sistema centrale.

E' infatti già predisposto per l'integrazione con **tutti i Progetti Regionali** di messa in **Rete dei Medici (Pdf/MMG)** e creazione del **Fascicolo Sanitario Elettronico**.

