

# Sindrome metabolica in età pediatrica: quando sospettarla, come intervenire



Alberto Marsciani\*, Annalisa Pedini\*\*

\*Pediatria, Rimini; \*\*UO di Pediatria, Ospedale Infermi, AUSL della Romagna, Rimini

*Il contributo propone indicazioni utili e concrete al pediatra per la diagnosi delle diverse manifestazioni della sindrome metabolica, ponendo attenzione ai diversi criteri individuati dalle società scientifiche. Sono indicate le proposte terapeutiche secondo le più recenti prove di efficacia. Le tabelle che integrano il testo aiutano il lettore nel dare ordine a questo complesso argomento.*

## Introduzione

In questi ultimi 30 anni l'insieme di alterazioni metaboliche associate a un aumentato rischio di patologia cardio-vascolare è stato variamente definito quale sindrome metabolica (SM), sindrome da insulino-resistenza, sindrome X, sindrome di Reaven e CHAOS. Negli ultimi 20 anni si è focalizzato l'interesse per questo quadro clinico anche in ambito pediatrico e adolescenziale in quanto, insieme all'incremento epidemico dell'obesità, si è assistito alla sempre più precoce comparsa della SM in questa fascia di età.

Nonostante la patogenesi della SM non sia ancora del tutto ben chiarita, è indubbio che un ruolo centrale venga svolto dalla eccessiva produzione di acidi grassi liberi e dalla insulino-resistenza (IR), elemento quest'ultimo peculiare della popolazione obesa e secondario alla resistenza dei tessuti periferici all'azione della insulina.

È difficile stimare l'esatta prevalenza della SM in età pediatrica e adolescenziale, in quanto questa varia considerevolmente in base ai criteri diagnostici utilizzati per definirla e alla popolazione esaminata. A tutt'oggi infatti non esiste una univoca definizione della SM in questa fascia di età, pur essendo riconosciuti universalmente alcuni criteri diagnostici comuni quali l'adiposità (totale o addominale), la dislipidemia, l'ipertensione e l'IR (o la ridotta tolleranza al glucosio).

Inoltre in ambito pediatrico e adolescenziale esiste una ulteriore difficoltà nell'identificare i limiti di normalità per alcuni dei criteri diagnostici utilizzati in quanto variabili con l'età, quali la pressione arteriosa, la circonferenza addominale e i livelli di colesterolo, trigliceridi e insulina. Altri aspetti che devono essere considerati sono inoltre la familiarità e l'etnia, essen-

do noto il maggior rischio di SM in alcuni contesti familiari e di popolazione.

Nonostante questi limiti la prevalenza della SM, a seconda della definizione utilizzata, è stimata tra il 3 e il 9,4% nella popolazione pediatrica e adolescenziale generale, con un aumento fino al 50% nei giovani affetti da obesità grave.

L'International Diabetes Federation (IDF), la World Health Organization (WHO), l'American Heart Association (AHA) e la National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP ATP III) hanno proposto recentemente differenti criteri per definire la SM nei bambini e negli adolescenti (**Tabella 1**) rispetto a una definizione univoca e universalmente riconosciuta. Il limite principale di queste classificazioni consiste nel fatto che sono ricavate da trasposizione in ambito pediatrico dei criteri utilizzati per gli adulti, risultando quindi imprecise e non sempre adattabili alla realtà infantile. Nonostante questi limiti, è importante identificare i soggetti in questa

fascia di età a maggior rischio di SM, al fine di poter intervenire precocemente con interventi di tipo preventivo o terapeutico e di limitare il rischio di insorgenza di patologia cardio-vascolare e metabolica in età adulta.

Alla luce di queste definizioni è opportuno esaminare nel dettaglio i criteri fondamentali su cui basare il sospetto diagnostico di SM.

## Criteri diagnostici

### Eccesso ponderale

Esiste una correlazione diretta tra l'eccesso ponderale e la prevalenza di SM, così come è noto il rapporto tra obesità e patologia cardio-vascolare, ipertensione e IR, soprattutto quando l'adiposità è di tipo addominale.

L'indice di massa corporea (BMI), calcolato come rapporto tra peso (espresso in kg) e altezza (espressa in metri al quadrato), è attualmente il criterio universalmente riconosciuto per definire un soggetto

**TABELLA 1.** Criteri di definizione della sindrome metabolica in età pediatrica e adolescenziale

|                          | AHA                                    | WHO  | IDF                                    | NCEP ATP III                           |
|--------------------------|--|--|--|--|
| Età (anni)               | 12-19                                  | 12-19  | 10-16 (> 16)                           | 12-19                                  |
| Glicemia (mg/dl)         | ≥ 100                                  | Insulino-resistenza o diabete                                | ≥ 100 (≥ 100)                          | ≥ 110                                  |
| Trigliceridi (mg/dl)     | ≥ 110                                  | ≥ 150  | ≥ 150 (≥ 150)                          | ≥ 150                                  |
| HDL (mg/dl)              | ≤ 10° centile per sesso e etnia        | < 35 (maschio)<br>< 40 (femmina)                             | < 40<br>(< 40 maschi,<br>< 50 femmine) | < 40                                   |
| Pressione sistolica      | ≥ 90° centile per età, sesso e altezza | ≥ 140  | ≥ 130/85<br>(≥ 130/85)                 | ≥ 90° centile per età, sesso e altezza |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) |  | > 30   | -                                      | -                                      |
| Circonferenza vita (cm)  | ≥ 90° centile per età e sesso          | Rapporto vita/fianchi<br>> 0,9 (maschio)<br>> 0,85 (femmina) | ≥ 90° centile per età e sesso          | ≥ 90° centile per età e sesso          |

### Legenda

AHA: American Heart Association (diagnosi di SM: obesità viscerale + almeno 2 dei 4 criteri)

WHO: World Health Organization

NCEP ATP III: National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (diagnosi di SM: almeno 3 criteri)

IDF: International Diabetes Federation (diagnosi di SM: almeno 3 dei 5 criteri)

sovrappeso o obeso, essendo correlato con il grasso sottocutaneo e variando con l'età e il sesso. È un metodo semplice, di facile utilizzo nella pratica clinica, utilizzato anche in ambito pediatrico ormai da molti anni, il cui principale limite interpretativo è nella mancata distinzione tra massa magra e massa grassa. Per una corretta valutazione del BMI in ambito infantile occorre utilizzare le tavole delle curve dei percentili, in quanto il suo valore varia in base all'età, al sesso e all'etnia.

Mentre nel bambino di età inferiore a due anni, per valutare lo stato nutrizionale, vi è parere unanime sull'utilizzo del rapporto peso/lunghezza attraverso le curve di riferimento dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) del 2006, non è invece univoco per le età successive quali curve utilizzare per statura, peso e BMI, e quale cut-off prendere in considerazione per definire l'eccesso ponderale.

Facendo infatti riferimento alle curve della popolazione italiana pubblicate dalla Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP) e definendo come sovrappeso un BMI tra il 75° e il 95° percentile e obesità un valore  $\geq 95^\circ$  percentile, si rischia di sottostimare la prevalenza dell'obesità nei soggetti tra 5 e 17 anni rispetto a quanto proposto dall'OMS, in quanto i dati per la costruzione delle curve italiane sono stati raccolti in un periodo in cui si era già manifestato nel Paese l'aumento dell'eccesso ponderale.

Ugualmente sono discrepanti i criteri utilizzati per definire l'obesità proposti dal Center for Disease Control (CDC) e dall'International Obesity Task Force (IOTF): mentre con l'utilizzo delle curve di crescita del CDC viene definito sovrappeso un soggetto  $\geq 95^\circ$  percentile per l'età, con i criteri utilizzati dall'IOTF si definisce sovrappeso il percentile che corrisponde, all'età di 18 anni, a un BMI di 25 e obesità quello che corrisponde a un valore di 30.

Del tutto recentemente la SIEDP ha proposto di utilizzare le curve di riferimento OMS del 2007 definendo, per i soggetti tra 5 e 18 anni, come sovrappeso un valore di BMI  $\geq 85^\circ$  percentile, obesità  $\geq 97^\circ$  percentile e obesità grave  $\geq 99^\circ$  percentile. L'utilizzo del 99° percentile per definire l'obesità grave corrisponde anche al valore in cui è più elevata la presenza di fattori di rischio cardio-metabolici e persiste maggiormente l'obesità grave in epoca adulta. Una riduzione del BMI, calcolato come Z score, di 0.5 viene ritenuto un risultato ottimale per la riduzione del rischio di patologia metabolica e cardio-vascolare.

La misurazione della circonferenza della vita, attualmente considerato un im-

portante criterio per valutare il livello di adiposità centrale e di grasso viscerale, ha maggiore valore predittivo del rischio di IR e di patologia cardio-metabolica rispetto alla sola misurazione del BMI.

Una corretta misurazione della circonferenza della vita si ottiene posizionando orizzontalmente un nastro metrico non elastico nel punto intermedio tra il margine superiore della cresta iliaca e il bordo inferiore costale, misurando la circonferenza dopo una leggera espirazione (Figura 1).

Un limite al suo utilizzo consiste nel fatto che, essendo la circonferenza della vita una variabile dipendente da età e sesso, richiede l'utilizzo delle tavole dei percentili, per le quali mancano ancora dati di riferimento nazionali da utilizzare in età pediatrica. In alternativa viene suggerito l'utilizzo del rapporto circonferenza della vita/statura, semplice misurazione che non risente delle variabili età, sesso, ed etnia: un rapporto  $\geq 0.5$  è associato a un aumento dei fattori di rischio cardio-metabolico e risulta un utile strumento per monitorare in modo indiretto le variazioni del grasso addominale nel tempo.

#### Insulino-resistenza

L'IR è l'alterazione metabolica più frequente nel soggetto obeso e costituisce il meccanismo centrale nella patogenesi del cluster che identifica la SM: numerosi studi hanno infatti dimostrato la stretta correlazione tra livello di IR e presenza di SM in bambini e adolescenti obesi.

Stadio puberale, etnia e adiposità corporea, in particolare quella viscerale, possono favorire lo sviluppo dell'IR: durante la pubertà si assiste infatti a una transitoria riduzione della sensibilità all'insulina, e alcuni gruppi etnici, quali gli asiatici, gli indiani d'America, gli afro-americani e gli ispanici, sono particolarmente predisposti alla comparsa di IR.

Una possibile manifestazione cutanea, utile da ricercare nel sospetto dell'IR, è l'acanthosis nigricans, caratterizzata da zone di cute iperpigmentata, ispessita e localizzata tipicamente a livello delle pieghe cutanee (collo, ascelle, inguine, area dell'ombelico). L'IR ha un ruolo fondamentale nell'insorgenza del diabete tipo 2, preceduto da una fase di ridotta tolleranza glucidica, nota anche come prediabete: è questa una condizione di rischio, che va attentamente valutata e controllata nel tempo.

L'IR è caratterizzata da una anomala risposta ai fisiologici effetti dell'insulina nei tessuti insulino-sensibili come fegato, muscolo e tessuto adiposo, tale da comportare un incremento della produzione pancrea-

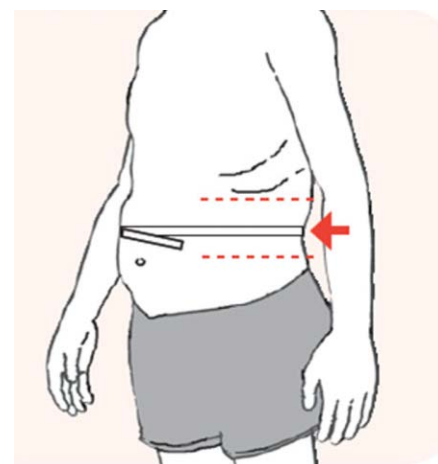


Figura 1. Corretta misurazione della circonferenza della vita.

tica di insulina a significato compensatorio.

Da un punto di vista fisiopatologico è soprattutto la concentrazione, nei soggetti obesi, di acidi grassi liberi a livello periviscerale, epatico, pancreatico e muscolare a promuovere e mantenere l'IR. Il grado di infiltrazione lipidica a questi livelli si accompagna infatti a un ridotto uptake di glucosio nel muscolo, minore soppressione insulino-mediata della produzione di glucosio da parte del fegato e minore insulino-sensibilità.

Il metabolismo del muscolo scheletrico avrebbe un'importanza centrale nel regolare il bilancio lipidico, mentre il tessuto adiposo svolgerebbe un ruolo di primo piano nella genesi e nel mantenimento dell'IR, anche grazie all'aumentata produzione di citochine pro-infiammatorie. L'iperinsulinismo stimolerebbe infine la sintesi dei trigliceridi attivando enzimi lipogenici epatici, mentre l'aumentata lipolisi secondaria all'IR favorirebbe ulteriormente l'aumento dei lipidi plasmatici.

Il gold standard per la valutazione dell'IR è il "clamp euglicemico iperinsulinemico", la cui metodica si basa sull'effetto ipoglicemizzante dell'insulina. La quantità di glucosio che è necessario infondere per mantenere l'euglicemia durante la somministrazione endovenosa di quantità note d'insulina rappresenta un indice riproducibile della sensibilità insulinica corporea totale.

Partendo dal clamp euglicemico iperinsulinemico, poco utilizzato nella pratica clinica, sono stati elaborati vari metodi indiretti per la quantificazione dell'IR tra cui l'HOMA-IR [glicemia a digiuno (mmol/l)  $\times$  insulinemia a digiuno (mU/l)/22,5] e il WBISI [10.000/radice quadrata di (glicemia a digiuno  $\times$  insulinemia a digiuno)  $\times$  (glicemia media  $\times$  insulinemia media)].

Sebbene la quantificazione dell'IR sia potenzialmente utile in ambito clinico, di fatto essa è di difficile determinazione:

inoltre, per entrambe le metodiche, non sono disponibili valori di riferimento di normalità e patologia per l'età evolutiva. La diagnosi di prediabete e di diabete tipo 2 si basa invece sulla glicemia a digiuno o dopo carico orale di glucosio: in ambito pediatrico è ancora controverso l'utilizzo dell'HbA1c (Tabella 2).

### Dislipidemia

Nella SM risulta elevato il livello dei trigliceridi e ridotto il valore di HDL-colesterolo. Tale assetto lipidico, in particolare il non HDL-colesterolo (non HDL-colesterolo = colesterolo totale - HDL-colesterolo), favorisce la formazione di ateromi e risulta predittivo di complicanze cardio-vascolari in età adulta, in maggior misura rispetto all'aumento dell'LDL-colesterolo: è inoltre in minor misura influenzato, rispetto all'LDL-colesterolo, dall'etnia. Per tali motivi quest'ultimo, diversamente dai trigliceridi e dall'HDL-colesterolo, non viene abitualmente utilizzato nella definizione della SM.

La diagnosi di dislipidemia fa riferimento ai criteri indicati dall'Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents (Tabella 3), con la raccomandazione di effettuare il dosaggio dei lipidi dopo almeno 12 ore di digiuno.

Per semplificare l'individuazione dei soggetti a rischio di dislipidemia aterogena è stato recentemente proposto il calcolo del rapporto trigliceridi/HDL-colesterolo, di facile utilizzo e scarsamente influenzato dal sesso e dall'età: un valore di questo rapporto  $\geq 2,2$  è considerato un marker di rischio per dislipidemia aterogena, IR e precoce danno d'organo, quali alterazioni cardiache, epatiche o carotidee.

Non esiste attualmente parere unanime, da parte delle società scientifiche internazionali, se e quando eseguire uno screening universale per le dislipidemie in età pediatrica: mentre l'American Academy of Pediatrics (AAP), in accordo con le linee guida del National Heart, Lung, and Blood Institute, suggerisce di eseguire uno screening universale ai bambini tra 9 e 11 anni, per l'US Preventive Services Task Force (USPSTF) non esistono ancora sufficienti evidenze scientifiche sull'utilità di questo tipo di intervento. Lo studio dell'assetto lipidico è comunque sempre raccomandato, in età pediatrica, in presenza di eccesso ponderale o familiarità per dislipidemia.

### Ipertensione

Un altro criterio importante per definire la SM è la presenza di ipertensione. I valori pressori in età evolutiva variano con l'età,

**TABELLA 2.** Criteri per la diagnosi di prediabete e di diabete tipo 2

|                |  |
|----------------|--|
| Prediabete     | Alterata glicemia a digiuno (IFG): glicemia a digiuno (8 ore di digiuno) tra 100 (5,6 mmol/l) e 125 mg/dl (6,9 mmol/l)<br><br>Intolleranza al glucosio (IGT): glicemia dopo 2 ore dal carico orale di glucosio (OGTT) tra 140 e 199 mg/dl (7,8-11 mmol/l)<br><br>HbA1c tra 5,7-6,4% (39-47 mmol/mol)   |
| Diabete tipo 2 | La diagnosi è posta se valore casuale di glicemia $\geq 200$ mg/dl (11,1 mmol/l) in presenza di sintomi riconducibili al diabete quali glicosuria senza chetonuria, polidipsia, perdita di peso. Tale criterio non necessita di ulteriore conferma<br><br>In assenza di sintomi, la diagnosi si pone in presenza di uno dei seguenti criteri:<br>1. Glicemia a digiuno $\geq 126$ mg/dl (7 mmol/l) dopo 8 ore di digiuno<br>2. Glicemia $\geq 200$ mg/dl (11,1 mmol/l) dopo 2 ore dall'OGTT.<br>3. HbA1c $\geq 6,5\%$ o $\geq 48$ mmol/mol (metodica HPLC standardizzata IFCC) (cautela per questo criterio in età pediatrica) |

**TABELLA 3.** Criteri per la diagnosi di dislipidemia

| Lipidi (mg/dl)   | Normale   | Borderline | Patologico |
|--|-----------|------------|------------|
| Colesterolo totale   | < 170     | 170-199    | $\geq 200$ |
| LDL-colesterolo  | < 110     | 110-129    | $\geq 130$ |
| Non HDL-colesterolo  | < 120     | 120-144    | $\geq 145$ |
| HDL-colesterolo  | $\geq 45$ | 40-45      | < 40       |
| Trigliceridi 0-9 aa  | < 75      | 75-99      | $\geq 100$ |
| Trigliceridi 10-19 aa                                      | < 90      | 90-129     | $\geq 130$ |
| Non HDL-colesterolo = colesterolo totale - HDL-colesterolo |           |            |            |

le dimensioni corporee, l'etnia e il sesso. In oltre il 50% dei casi l'eccesso ponderale sembra rappresentare la principale causa dell'ipertensione in età pediatrica, con una relazione ampiamente dimostrata tra valori pressori, BMI e adiposità addominale. Per il noto fenomeno dell'ipertensione da camice bianco è opportuno, prima di definire il reale livello pressorio, effettuare le misurazioni in almeno 3 visite successive, al fine di minimizzarne l'effetto. Altrettanto importante è adottare una corretta procedura per la misurazione della pressione arteriosa. Il bambino va tenuto in posizione seduta con il braccio destro all'altezza del cuore: dopo circa 5 minuti si effettua la misurazione attraverso un apparecchio aneroidico (manuale) o oscillometrico certificato, con un bracciale in grado di coprire almeno l'80% del braccio, e il fonendoscopio posizionato sopra l'arteria brachiale.

In caso di riscontro di valori pressori sopra i limiti di normalità, è necessario ripetere la misurazione per altre due volte e quindi effettuare la media dei tre valori riscontrati, sia sistolici che diastolici. Si rammenta che la pressione sistolica è definita dal I tono di Korotkoff, mentre la diastolica dal V tono (scomparsa del tono) o dal IV (attenuazione del tono) laddove il tono è percepibile fino al valore basale.

Numerosi studi dimostrano che il perdurare dell'ipertensione dall'età pediatrica

all'età adulta è favorito nel sesso maschile e nei soggetti che mantengono livelli elevati di BMI.

La diagnosi di ipertensione si basa sulle indicazioni del National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents e della Società Europea dell'Ipertensione (Tabella 4).

Per una corretta classificazione dei valori pressori è necessario utilizzare le tavole di riferimento dei percentili per sesso, età e altezza, riportate nel "4° Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents" (Pediatrics 2004).

Dal punto di vista patogenetico si ipotizza che l'iperinsulinismo, secondario all'IR, sia in grado di predisporre alla comparsa dell'ipertensione attraverso un aumento dell'attività del sistema nervoso simpatico, la crescita della muscolatura liscia vascolare e un incremento del riassorbimento renale del sodio. Esiste infatti una correlazione diretta tra livello di insulinemia a digiuno e valori pressori nei bambini e negli adolescenti.

### Altre manifestazioni cliniche

Studi recenti hanno evidenziato che sussistono altre manifestazioni cliniche della SM, non ancora considerate tra i criteri diagnostici, ma a tutti gli effetti a es-

sa connesse per patogenesi e prognosi. È dunque importante includere anche tali aspetti nella valutazione dei soggetti a rischio di SM, al fine di favorirne un inquadramento più completo.

#### Steatosi epatica

La steatosi (Non Alcoholic Fatty Liver Disease-NAFLD) è la patologia epatica più frequente in età pediatrica. L'esatta prevalenza non è nota, ma si stima che tra il 40% e il 70% dei bambini obesi, con un rapporto maschi-femmine 2:1, presentino questa condizione, rispetto al 3-10% della popolazione generale.

È definita da una serie di alterazioni epatiche che vanno dal semplice accumulo di grasso negli epatociti a vari gradi di infiammazione e fibrosi, fino a un quadro conclamato di cirrosi epatica.

La diagnosi di NAFLD è istologica e si avvale della biopsia epatica. Nella pratica clinica, non potendo ricorrere a tale indagine in tutti i casi sospetti di NAFLD, si sono individuati altri criteri per individuare l'accumulo di grasso nel fegato, quali il dosaggio delle transaminasi e l'ecografia epatica. In casi selezionati, come suggerito nell'ultima position paper ESPGHAN, si deve ricorrere comunque alla biopsia epatica sia perché non sempre è possibile arrivare a una diagnosi di certezza, ma soprattutto perché è difficile distinguere la steatosi (NAFLD) dalla steatoepatite (Non-Alcoholic Steato Hepatitis – NASH) con le metodiche non invasive.

Si stanno sperimentando altre tecniche di imaging per diagnosticare la NAFLD e per valutare la presenza di fibrosi epatica: tra le più studiate figura l'elastografia (Fibroscan), di facile utilizzo anche nei bambini, ma con i limiti di una bassa accuratezza nelle obesità severe e della mancanza di dati sufficienti nella popolazione pediatrica per validarne la metodica.

Altre indagini strumentali non invasive, i cui risultati sono promettenti ma non ancora definitivi in ambito pediatrico, sono la spettroscopia RM e l'elastografia RM. Si stanno mettendo a punto anche specifici biomarkers di apoptosi epatocitaria e di turnover della matrice extracellulare come il CK18 e l'acido ialuronico, ma a oggi sono utilizzati solo a scopo di ricerca.

Si sono infine individuati dei polimorfismi genetici che nel prossimo futuro dovrebbero permettere, in combinazione con altri fattori ambientali, di stratificare il rischio della malattia e mirare gli interventi terapeutici.

Per quanto riguarda i meccanismi patogenetici che portano alla NAFLD in ambito pediatrico, esistono numerose alterazioni metaboliche coinvolte nel suo sviluppo

**TABELLA 4.** Definizione dei valori pressori (per sesso, età e statura)

|   |  |
|---|--|
| Pressione arteriosa normale   | PAS e/o PAD < 90° centile  |
| Pre-ipertensione  | PAS e/o PAD ≥ 90° e < 95° centile (sempre se > 120/80 mmHg anche se corrispondente a valore < 90° centile) |
| Ipertensione 1° grado   | PAS e/o PAD ≥ 95° e < 99° centile più 5 mmHg   |
| Ipertensione 2° grado   | PAS e/o PAD ≥ 99° centile più 5 mmHg   |
| PAS: pressione arteriosa sistolica; PAD: pressione arteriosa diastolica |  |

e progressione quali l'IR, l'obesità viscerale e la dislipidemia: la evidente sovrapposizione tra i principali elementi patogenetici coinvolti nella SM e nella NAFLD sembra a tutti gli effetti confermare come quest'ultima sia ormai da considerare la manifestazione di danno epatico della SM. Numerosi studi hanno infatti confermato l'associazione clinica tra NAFLD e SM in ambito pediatrico, con un aumento di rischio di danno epatico di cinque volte in presenza di elementi indicativi di SM: è stata inoltre documentata una evidente correlazione del grasso viscerale e della IR con la severità istologica del danno epatico, in particolare con la fibrosi epatica.

#### Iperuricemia

Nonostante l'iperuricemia non rientri negli attuali criteri diagnostici della SM, è noto da tempo la relazione esistente tra i livelli di uricemia, la SM e le complicanze cardio-vascolari e renali. Nella patogenesi alla base di questa associazione, non ancora del tutto chiarita, sembra che un ruolo importante lo svolga l'iperinsulinismo, in grado di indurre un aumentato riassorbimento del sodio e dell'acido urico a livello del tubulo renale: l'iperuricemia a sua volta sembra limitare la biodisponibilità dell'ossido nitrico, indispensabile per l'azione dell'insulina, instaurando in questo modo un circolo vizioso.

I primi dati disponibili in letteratura sembrano confermare questa possibile associazione tra iperuricemia e SM anche in età pediatrica, pur con le limitazioni dovute alle variazioni età – dipendenti dell'acido urico e della conseguente difficoltà nel definirne il valore di cut-off più appropriato.

#### Ipovitaminosi D

È stata documentata recentemente una relazione inversa tra livelli sierici di vitamina D, SM, patologie cardio-vascolari, iperinsulinismo e steatosi epatica, dovuta in parte al sequestro di questa vitamina liposolubile nel tessuto adiposo, in parte all'effetto inibitorio delle adiponectine prodotte dagli adipociti sulla sintesi della forma attiva della vitamina D.

Pur essendo noto l'effetto modulatore della vitamina D sullo stress ossidativo e

sul pathway infiammatorio presente nella SM, discordanti appaiono i risultati di trial terapeutici sull'effetto della vitamina D sulle alterazioni metaboliche tipiche della SM, quali l'IR, l'adiposità viscerale e la steatosi epatica.

#### Apnee ostruttive nel sonno

Negli ultimi anni, contemporaneamente all'incremento della obesità infantile, si è evidenziato un aumento della prevalenza di apnee notturne in ambito pediatrico e adolescenziale. L'ipossipemia cronica che ne deriva sembra in grado di favorire la produzione di radicali liberi dell'ossigeno e di esacerbare in questo modo le complicanze metaboliche collegate all'obesità e alla SM. È riportato infatti che in presenza di apnee ostruttive del sonno sono più frequenti elementi tipici della SM, quali l'ipertensione, l'iperinsulinismo, la steatosi epatica.

#### Popolazioni a rischio di sindrome metabolica

Alcuni gruppi di soggetti sono a maggior rischio di sviluppare la SM. Tra questi vi sono i bambini che hanno presentato una condizione di ipo o ipernutrizione in epoca pre-natale, in cui è nota la maggiore prevalenza di diabete di tipo 2 e di altre patologie metaboliche e cardio-vascolari in età adulta.

Lo stesso rischio è presente nei bambini particolarmente magri nella prime epoche della vita extrauterina e in quelli appartenenti a particolari gruppi etnici, quali gli afroamericani e gli ispanici. La familiarità e il contesto ambientale rivestono sicuramente un ruolo importante, essendo maggiore il rischio di SM nei figli di genitori che ne sono a loro volta affetti.

Anche i bambini e adolescenti sottoposti a terapie antitumorali o a trapianto di midollo osseo per patologie tumorali presentano un rischio aumentato di sviluppare la SM, a causa presumibilmente della maggiore prevalenza di soggetti sovrappeso e obesi riscontrata dopo tali terapie in questo gruppo di pazienti.

Particolarmente esposti alla comparsa di SM sono inoltre i giovani operati per tumori intracranici della regione ipotala-

mo-ipofisaria in quanto è frequente, quale complicanza post-intervento, la comparsa di una severa obesità ipotalamica associata ad adiposità addominale e dislipidemia. Infine, a rischio di comparsa di SM sono i bambini e gli adolescenti sottoposti a terapie di lunga durata con antipsicotici atipici (Aripiprazolo, Olanzapina, Quetiapina, Risperidone, Ziprasidone) o cortisoniche.

### Gestione della sindrome metabolica

#### Eccesso ponderale e insulino-resistenza

L'aspetto fondamentale per una corretta gestione della SM consiste in una riduzione dell'eccesso ponderale attraverso modifiche dello stile di vita, interessanti sia le abitudini alimentari che l'attività motoria. Tale tipo di intervento è ritenuto essere tanto più efficace e realizzabile nel bambino quanto più coinvolge l'intero nucleo familiare in cui, oltretutto, spesso sono già presenti altre persone a rischio di SM o con SM conclamata.

L'obiettivo non è una rapida riduzione del peso attraverso drastiche diete ipocaloriche, bensì il raggiungimento di un equilibrio tra dispendio energetico e introito calorico tale da garantire contemporaneamente un normale ritmo di accrescimento, una riduzione della massa grassa e il mantenimento della massa muscolare metabolicamente attiva.

Gli interventi volti a modificare le abitudini alimentari sono fondamentali per favorire una riduzione del BMI e migliorare la sensibilità all'insulina. I risultati più duraturi nel medio-lungo periodo non si ottengono con una dieta classica di tipo prescrittivo, bensì attraverso un percorso educativo che valuti le abitudini alimentari del bambino e della sua famiglia e raccomandi i necessari cambiamenti dietetici: vengono consigliati a tal fine l'assunzione di cinque pasti al giorno (tre pasti principali e due merende), l'eliminazione dei fuori pasto, la riduzione dell'introito calorico complessivo giornaliero, l'aumento della quantità di fibre alimentari, di antiossidanti e di micronutrienti attraverso un maggior consumo di frutta e verdura, l'eliminazione degli alimenti ipercalorici a basso valore nutrizionale e alto indice glicemico quali le bevande zuccherate, i succhi di frutta, gli energy drink e i cosiddetti "cibi spazzatura".

Contemporaneamente alle modifiche del regime alimentare è indispensabile intervenire sull'attività fisica al fine di aumentare la spesa energetica. Si suggerisce al riguardo di praticare almeno 60 minuti di attività motoria aerobica a ritmo sostenuto al giorno, limitando contemporaneamente il tempo trascorso davanti a uno

schermo (computer, smartphone, televisione, video giochi) a non più di 2 ore al giorno. Una attività motoria regolare e aerobica favorisce la riduzione della IR e della massa grassa, in particolare dell'adiposità addominale, oltre a migliorare il profilo lipidico e diminuire i valori pressori. Il rischio cardio-vascolare associato all'eccesso ponderale e alla SM appare inversamente correlato al livello di attività fisica e ne è da questo condizionato. Studi recenti suggeriscono, con livello di evidenze peraltro limitate, di integrare l'attività fisica giornaliera con esercizi di forza muscolare adeguati alle caratteristiche fisiche del bambino obeso, almeno tre volte alla settimana.

Nei casi di insuccesso di tutti i tentativi di intervento multidisciplinare finalizzati a modificare lo stile di vita e le abitudini alimentari in bambini e adolescenti affetti da obesità grave e/o con co-morbilità associate si può ricorrere, in casi rigidamente selezionati, alla terapia farmacologica o alla chirurgia bariatrica.

L'unico farmaco attualmente prescrivibile per l'eccesso ponderale in età pediatrica e adolescenziale è la tetra-idro-lipostatina (Orlistat), che sembra utile non solo per ottenere il calo ponderale attraverso una azione inibente sulle lipasi intestinali ma anche per sostenere il cambiamento comportamentale nel percorso terapeutico implementandone il successo.

In caso di IR o diabete di tipo 2 il solo farmaco attualmente disponibili in questa fascia di età è la metformina, in grado di migliorare la sensibilità all'insulina e l'utilizzazione del glucosio a livello tissutale, oltre a ridurre la produzione epatica di glucosio e il livello di insulinemia a digiuno. Controindicazioni all'uso della metformina sono una alterata funzionalità renale e una disfunzione epatica.

Gli studi riguardanti l'utilizzo di altre molecole oltre alla metformina in età pediatrica, quali le incretine (in particolare gli agonisti del recettore del GLP-1), sono promettenti ma ancora limitati.

La chirurgia bariatrica viene attualmente considerata l'intervento di ultima scelta, anche in epoca adolescenziale, nei casi di obesità grave, particolarmente se associati a complicanze, che non hanno risposto ai trattamenti convenzionali.

Dopo l'intervento chirurgico si assiste abitualmente a un significativo calo del BMI e a un miglioramento delle complicanze metaboliche caratteristiche della SM, quali ipertensione, IR, dislipidemia, steatosi epatica: è inoltre pressoché costante la riduzione delle apnee notturne.

I giovani adolescenti da sottoporre alla chirurgia bariatrica vanno accuratamen-

te selezionati in base alla gravità dell'obesità, al grado di maturazione sessuale e comportamentale raggiunti, all'assenza di rischio anestesilogico, alla presenza di un adeguato supporto familiare e sociale. È inoltre fondamentale che l'intervento sia eseguito in un centro di alta specializzazione con la presenza di un idoneo team multidisciplinare in grado di selezionare in fase pre-operatoria i pazienti eleggibili e di seguirli adeguatamente nel post-operatorio.

#### Dislipidemia

L'incremento della attività fisica e i cambiamenti nel regime alimentare hanno un favorevole effetto anche sulla dislipidemia, in particolare riducendo il livello dei trigliceridi. Meno evidente è l'impatto dello stile di vita sulla colesterolemia, soprattutto laddove è presente una familiarità per ipercolesterolemia o aterosclerosi: in tali casi, in presenza di insuccesso delle sole modificazioni dello stile di vita sui livelli di colesterolo, può essere indicato iniziare precocemente un trattamento farmacologico.

Le attuali linee guida dell'American Academy of Pediatrics (AAP) suggeriscono di iniziare il trattamento quando il livello di LDL-colesterolo rimane costantemente superiore a 130 mg/dl, nonostante un corretto stile di vita. Le statine sono i farmaci di prima scelta anche in ambito pediatrico per il trattamento della ipercolesterolemia, riducendo la produzione del colesterolo e aumentando il catabolismo dell'LDL-colesterolo attraverso la modulazione dei recettori LDL. A tutt'oggi sono comunque scarse le prove di efficacia su un loro utilizzo in età pediatrica e non sono noti eventuali effetti collaterali a lungo termine: inoltre esistono opinioni discordanti sull'età da cui è indicato iniziare questo tipo di trattamento.

In alternativa alle statine, in casi particolari non responsivi, sono stati utilizzati i fibrati, pur in mancanza di dati conclusivi sulla loro reale utilità in età pediatrica. Anche l'efficacia di prodotti contenenti grassi omega 3 e 6, potenzialmente in grado di ridurre i livelli dei trigliceridi, non risulta così evidente se confrontata con il placebo.

#### Ipertensione

È importante monitorare attentamente i valori pressori nei soggetti affetti da SM al fine di identificare tempestivamente la presenza di ipertensione e di poter intervenire con un idoneo trattamento. A tal fine è necessario innanzitutto classificare il grado di alterazione dei valori pressori, definendo come pre-ipertensione valori com-

presi tra il 90° e 95° percentile, ipertensione di grado 1° tra il 95° e 5 mmHg sopra il 99° percentile e ipertensione di grado 2° valori pressori superiori a 5 mmHg oltre il 99° percentile.

In caso di pre-ipertensione o di ipertensione di grado 1° è importante innanzitutto intervenire sugli stili di vita e sulle abitudini alimentari, favorendo un incremento dell'attività motoria, una diminuzione dell'apporto di sale nella dieta e una riduzione dell'introito calorico, nell'ottica di una progressiva diminuzione della massa grassa: nel caso in cui questo primo livello di intervento dovesse risultare inefficace, con riscontro di valori pressori costantemente superiori al 90° percentile, è indicato iniziare un trattamento farmacologico.

In caso di ipertensione di 2° grado, oltre all'approccio dietetico-comportamentale, va intrapresa tempestivamente la terapia medica, soprattutto nei casi di ipertensione sintomatica.

I farmaci più comunemente usati per il trattamento antipertensivo nei soggetti affetti da SM sono gli ACE inibitori, indicati per la frequente attivazione, in presenza di obesità, del sistema renina-angiotensina e per il loro effetto favorevole anche in caso di concomitante dislipidemia o intolleranza glucidica.

Una valida alternativa agli ACE inibitori sono i calcio-antagonisti o i farmaci in grado di bloccare i recettori per l'angiotensina, mentre sono controindicati i beta-bloccanti, in quanto possono peggiorare l'IR e limitare l'attività fisica per una minore resistenza allo sforzo fisico, e i diuretici tiazidici, da evitare per il rischio di peggiorare l'intolleranza glucidica.

L'obiettivo del trattamento è riportare i valori della pressione arteriosa al di sotto del 90° percentile per età, sesso e statura.

#### Steatosi epatica (NAFLD)

Un regime alimentare ipocalorico, l'aumento dell'attività fisica e la graduale perdita di peso rimangono i capisaldi anche del trattamento del bambino con NAFLD. Studi su popolazione adulta e pediatrica dimostrano che, intervenendo sullo stile di vita, migliorano l'assetto metabolico e la funzionalità epato-cellulare con remissione della steatoepatite (NASH) e possibile regressione della fibrosi.

Non esistono indicazioni validate per uno specifico regime alimentare nel bambino, per cui l'obiettivo rimane un intervento nutrizionale che permetta il controllo del peso e la riduzione dell'accumulo di grasso.

L'attività fisica sia aerobica che di resistenza determina la riduzione, oltre dell'adipo-

sità viscerale e della IR, anche dell'accumulo di grasso intraepatico.

La chirurgia bariatrica si sta dimostrando l'intervento più efficace per la risoluzione della NASH nella popolazione adulta e negli adolescenti affetti da obesità grave tanto da proporre di includere la NASH tra i criteri per l'indicazione alla chirurgia bariatrica da parte della European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Mancano tuttavia dati definitivi sull'outcome a lungo termine, per cui l'indicazione alla chirurgia bariatrica resta al momento l'adolescente obeso con BMI  $\geq 35$ , con NAFLD non cirrotica e co-morbilità secondarie all'eccesso ponderale.

Per quanto riguarda il trattamento farmacologico della NAFLD si stanno valutando approcci mirati contro i meccanismi coinvolti nella patogenesi della malattia ovvero l'IR, lo stress ossidativo e la dislipidemia.

La metformina è stata a lungo studiata per un suo possibile utilizzo nella popolazione pediatrica affetta da NAFLD, ma gli ultimi studi confermerebbero che non è efficace nel ridurre le transaminasi sieriche e nel modificare l'istologia del fegato.

Tra gli antiossidanti, la vitamina E è l'integratore maggiormente studiato. Nella popolazione pediatrica arruolata in un recente trial la vitamina E non riduce le transaminasi, ma determinerebbe un miglioramento dell'istologia del fegato: studi su larga popolazione, con dosaggi ben definiti di vitamina E, sono auspicabili prima di considerare la vitamina E un trattamento routinario della steatosi in ambito pediatrico.

Interventi farmacologici promettenti sembrano al momento l'integrazione alimentare con acidi grassi omega-3 e alcuni probiotici.

Gli omega-3 (acido docoesanoico – DHA, e acido eicosapentanoico – EPA) sarebbero in grado di migliorare il danno epato-cellulare dei pazienti con NAFLD, inibendo la lipogenesi e promuovendo l'ossidazione degli acidi grassi. Seppure i dati a disposizione siano controversi, alla luce del buon profilo di sicurezza, gli acidi grassi omega-3 rappresentano attualmente una scelta terapeutica fruibile anche in ambito pediatrico.

Dati preliminari sembrano indicare che alcuni lattobacilli o miscele di ceppi batterici possono avere un'azione favorevole sulla steatosi epatica e sui livelli di transaminasi, ma sono ancora necessari studi su larga scala di efficacia e di safety prima di poterli proporre quale reale indicazione terapeutica.

Nuovi trials randomizzati e controllati stanno valutando, in via ancora sperimentale, l'uso della cisteamina, per la sua attività antiossidante e antinfiammatoria, e di un inibitore dell'enzima convertitore dell'angiotensina, il losartan, per le sue ipotizzate proprietà antinfiammatorie e anti-fibrotiche.

#### Conclusioni

Negli ultimi anni, in concomitanza con l'aumento dei casi di obesità nell'età pediatrica, si è osservato un importante incremento della prevalenza di SM nei bambini e negli adolescenti. Non sono ancora ben definiti dei criteri universalmente riconosciuti per definire la SM in questa fascia di età e questo impedisce a tutt'oggi di conoscerne la reale prevalenza.

Inoltre sono emersi del tutto recentemente altri aspetti peculiari della SM che andrebbero probabilmente inclusi tra i criteri diagnostici attualmente utilizzati: ciò potrebbe favorire una più precisa definizione della SM in questa fascia di età e una maggiore comprensione della sua reale dimensione.

Pur non essendoci ancora, per la relativa recente insorgenza del fenomeno e per la mancanza di criteri diagnostici universalmente condivisi, dati di follow-up nel medio-lungo termine, è probabile che le alterazioni metaboliche osservabili in tale condizione possano avere gravi ripercussioni in età giovanile e adulta, con un peggioramento della qualità della vita e un aumento della morbilità e mortalità complessive. Per tali motivi occorre migliorare il sistema diagnostico della SM in età pediatrica e adolescenziale al fine di poter identificare precocemente i pazienti a maggior rischio di complicanze: un intervento tempestivo può con buona probabilità prevenire o per lo meno rallentare lo sviluppo delle complicanze metaboliche e cardio-vascolari.

Le modificazioni dello stile di vita, interessanti sia le abitudini alimentari che l'attività motoria, rimangono a tutt'oggi il punto cardine della gestione e del trattamento della SM in età pediatrica e adolescenziale: interventi farmacologici o di chirurgia bariatrica sono riservati esclusivamente ai casi di peggioramento del rischio metabolico e cardio-vascolare, laddove gli interventi sullo stile di vita siano risultati da soli insufficienti.

*Gli Autori dichiarano l'assenza di conflitti di interesse.*

✉ [marsciani@yahoo.it](mailto:marsciani@yahoo.it)

*La bibliografia è consultabile online.*