

DIAGNOSTICA



- ▶ Il bambino con bassa statura
- ▶ Vitamina D: una molecola multiruolo
- ▶ Il papilloma virus:
diagnosi precoce e prevenzione



STRUTTURE SANITARIE DI VIA D. CHELINI 39

DIRETTORE SANITARIO: PROF. GILNARDO NOVELLI

APERTO TUTTO L'ANNO. ANCHE IL MESE DI AGOSTO

PER INFORMAZIONI SU TUTTI I SERVIZI E PRENOTAZIONI: INFO CUP 06 809641

■ DIAGNOSTICA DI LABORATORIO *

Direttore Tecnico di Laboratorio:
Dott.ssa **Cinzia Della Costanza**

**ANALISI CLINICHE ESEGUITE CON
METODICHE AD ALTA TECNOLOGIA**

- Prelievi domiciliari
- Laboratorio di analisi in emergenza (DEAL) attivo 24h su 24h - 365 giorni l'anno con referti disponibili di norma entro 2 ore dal ricevimento del campione presso la struttura

■ DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

Direttore Tecnico: Prof. **Vincenzo Di Lella**

DIAGNOSTICA RADIOLOGICA *

- Radiologia Generale Tradizionale e Digitale*
- Ortopanoramica Dentale Digitale *
- TC CONE BEAM
- Mammografia Digitale Convenzionale
- Mammografia in 3D (Tomosintesi Mammaria)
- Tc Multistrato
- R.M.N. (Risonanza Magnetica Nucleare)
- Dentascan
- Mineralometria Ossea Computerizzata (M.O.C.)

DIAGNOSTICA ECOGRAFICA

- **Ecografia Internistica:**
Singoli organi e addome completo
- **Ecografia Cardiologica e Vascolare:**
Ecocardiogramma, Ecocolordoppler
- **Ecografia Ginecologica:**
Sovrapubica, endovaginale

• **Ecografia Ostetrico-Ginecologica in 3D e 4D di ultima generazione:**

- Translucenza nucale o plica nucale
- Ecografia morfologica
- Flussimetria

• **Ecografie pediatriche**

■ DIAGNOSTICA SPECIALISTICA

■ SPECIALISTICA PEDIATRICA

- Allergologia
- Andrologia
- Angiologia
- Audiologia
- Cardiologia
- Check-Up Personalizzati
- Dermatologia
- Diabetologia e Malattie del Ricambio
- Dietologia
- Ematologia
- Endocrinologia
- Gastroenterologia
- Genetica Medica - Diagnosi Prenatale
- Ginecologia - Ostetricia
- Immunologia Clinica
- Medicina dello Sport
- Medicina Interna
- Nefrologia
- Neurologia
- Oculistica
- Odontoiatria
- Oncologia Medica
- Ortopedia
- Ostetricia - Ginecologia
- Otorinolaringoiatria
- Pneumologia
- Psicologia Clinica

• **Reumatologia**

• **Urologia**

■ SERVIZI POLISPECIALISTICI DEDICATI

- Centro Antitrombosi: monitoraggio e counseling del paziente in terapia antitrombotica
- Centro per la diagnosi e cura dell'ipertensione
- Centro per lo studio, la diagnosi e la cura del Diabete
- Centro per lo studio delle Cefalee
- Servizio di Medicina e Biologia della Riproduzione: Studio dell'infertilità di coppia, fecondazione assistita di I livello
- Servizio di diagnostica Pre e Post-Natale, Monitoraggio della gravidanza
- Servizio di Andrologia e Prevenzione delle malattie sessualmente trasmesse

■ SERVIZI ALLE AZIENDE

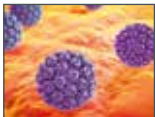
- Check-Up Personalizzati in Convenzione con le Aziende
- Lab Service
- HACCP Alimenti e Superfici
- Igiene Ambientale, Industriale e del Lavoro
- Monitoraggio Biologico e Sorveglianza Sanitaria
- Servizi di Taratura



Il bambino con bassa statura

Mauro Bozzola

02



Il papilloma virus: diagnosi precoce e prevenzione

Francesco Leone

09



Vitamina D: una molecola multiruolo

Vincenzo Russo - Mario Pezzella

14



Selectio

22



La diagnosi precoce: chiave di volta nella terapia dell'artrite reumatoide

Giuseppe Luzi

24



I benefici clinici della ricerca: selezione dalla letteratura scientifica

Maria Giuditta Valorani

30

Direttore Responsabile

Fernando Patrizi

Direzione Scientifica

Giuseppe Luzi

Segreteria di Redazione

Gloria Maimone

Coordinamento Editoriale

Licia Marti

Comitato Scientifico

Armando Calzolari

Carla Candia

Vincenzo Di Lella

Francesco Leone

Giuseppe Luzi

Gilardo Novelli

Giovanni Peruzzi

Augusto Vellucci

Anneo Violante

Hanno collaborato a questo numero:

Mauro Bozzola, Francesco Leone,

Giuseppe Luzi, Mario Pezzella,

Vincenzo Russo, Maria Giuditta Valorani

La responsabilità delle affermazioni contenute negli articoli è dei singoli autori.

Direzione, Redazione, Amministrazione

BIOS S.p.A. Via D. Chelini, 39

00197 Roma Tel. 06 80964245

info@bios-spa.it

Grafica e Impaginazione

Vinci&Partners srl

Impianti e Stampa

TMB STAMPA srl

Viale Alexandre Gustave Eiffel 100

Commercity Isola M24

00148 Roma

Edizioni BIOS S.p.A.

Autorizzazione del Tribunale di Roma:

n. 186 del 22/04/1996

In merito ai diritti di riproduzione la BIOS S.p.A. si dichiara disponibile per regolare eventuali spettanze relative alle immagini delle quali non sia stato possibile reperire la fonte.

Pubblicazione in distribuzione gratuita.

Finito di stampare nel mese di novembre 2019

BIOS S.p.A.

Struttura Sanitaria Polispecialistica

Via D. Chelini, 39 - 00197 Roma

Dir. Sanitario: *dott. Francesco Leone*

CUP 06 80 96 41

Un punto di forza per la vostra salute

Gli utenti che, per chiarimenti o consulenza professionale, desiderano contattare gli autori degli articoli pubblicati sulla rivista Diagnostica Bios, possono telefonare direttamente alla sig.ra Pina Buccigrossi al numero telefonico 06 809641.

E

ENDOCRINOLOGIA
PEDIATRIA

Il bambino con bassa statura

Mauro Bozzola



L'accrescimento del bambino consiste nell'insieme delle modificazioni dell'organismo che si completano con l'acquisizione dei caratteri propri dell'età adulta ed è il risultato dell'interazione di fattori genetici, nutrizionali, ormonali e ambientali che portano al completamento dello sviluppo staturale e ponderale e puberale.

Sono stati identificati almeno 220 geni responsabili della bassa statura. Il bambino cresce grazie al buon funzionamento del suo organismo e all'azione dell'ormone della crescita (GH) con i fattori GH-dipendenti (IGF), degli ormoni tiroidei, surrenalici, sessuali e glicometabolici (glucosio, insulina, ecc.). La crescita è un processo in continua evoluzione nel quale si possono individuare tre periodi caratterizzati da andamenti differenti del ritmo di crescita: la vita intrauterina, l'infanzia e l'adolescenza.

Lo sviluppo del feto può essere monitorato con l'ecografia pelvica o con la flussimetria Doppler della madre nel corso della gravidanza utilizzando apposite grafiche di crescita fetale. Dopo il parto, l'accrescimento del neonato viene valutato su specifiche curve di crescita differenti per maschi e per femmine. I bambini nati pretermine sono valutati tenendo conto del numero di settimane di anticipo rispetto alla data di nascita prevista.

Dopo una fase di recupero, che è più lenta nei nati pretermine e nei nati piccoli per l'età gestazionale, il bambino raggiunge intorno ai due-tre anni di vita il percentile geneticamente determinato e lo segue fino alla comparsa della pubertà. La statura definitiva è anche condizionata dall'età di inizio dello sviluppo puberale, dall'altezza raggiunta alla comparsa dei primi segni puberali e dalla statura dei genitori. La massima accelerazione di crescita (noto come *spurt* puberale) che si riscontra in pubertà inizia prima nella femmina (11-12 anni circa) rispetto al maschio (13-14 anni circa) e consiste in un guadagno di circa 20-25 centimetri nella femmina e 25-30 centimetri nel maschio prima di raggiungere la statura definitiva. Lo sviluppo puberale dura circa 2 anni - 2 anni e mezzo nella femmina e 3-4 anni nel maschio.

L'altezza guadagnata nel periodo puberale costituisce, però, solo 1/5 della statura definitiva, per cui il soggetto diventa tanto più alto in età adulta quanto più alto è all'inizio della pubertà. Dopo la fase pu-

berale, la crescita progredisce sempre più lentamente fino ad esaurirsi con il raggiungimento della statura definitiva.

Ruolo della genetica. La statura è fortemente regolata da fattori genetici che influenzano la sua variabilità anche nei soggetti normali. Già nel 1959, l'analisi dei cromosomi ha permesso di identificare le basi molecolari di due sindromi caratterizzate da bassa statura, la sindrome di Turner e di Down. Con le recenti tecniche di valutazione delle anomalie cromosomiche (CGH-array o SNP-array), è stato possibile identificare numerose sindromi causate da delezione o duplicazione di regioni cromosomiche che determinano perdita o guadagno di materiale genetico, che possono essere associate a bassa statura^[1].

In sintesi, si possono distinguere:

1. difetti che influenzano direttamente l'asse GH-IGF-1;
2. difetti responsabili di una bassa statura sindromica;
3. difetti che determinano una displasia scheletrica (per esempio, la discondrosteosi di Leri-Weill) che si riscontra nel 20% dei soggetti con bassa statura idiopatica.

Quando si manifesta una bassa statura?

Una crescita normale riflette lo stato generale di benessere del bambino, mentre una crescita ridotta può invece far sospettare un problema alla base. Quindi, una bassa statura impone sempre un attento esame al fine di riconoscere precocemente quei pazienti con patologie specifiche per le quali potrebbe essere indicata un'eventuale terapia sostitutiva.

Una bassa statura può essere riscontrata a qualsiasi età, ma più frequentemente all'ingresso del bambino alla scuola materna o elementare, quando diventa più evidente il confronto con i coetanei. A volte, però, può accadere che il problema si evidenzii successivamente quando la statura del bambino, fino ad allora normale, diventa progressivamente più bassa rispetto a quella dei coetanei. Un rallentamento del ritmo accrescitivo può essere la prima manifestazione di patologia cronica oppure endocrinologica e deve essere indagato tempestivamente da parte dell'endocrinologo pediatrico.

Quali sono le cause di bassa statura?

Le principali cause di bassa statura sono in ordine di frequenza.

- La bassa statura idiopatica
- La bassa statura familiare (quando uno o entrambi i genitori sono piccoli)
- Il ritardo di crescita ad inizio intrauterino
- Il ritardo costituzionale di crescita e pubertà (quando la comparsa dei primi segni puberali si verifica in ritardo rispetto ai coetanei)
- Le malattie croniche
- Il malassorbimento intestinale (malattia celiaca, morbo di Crohn)
- Le cromosomopatie (sindrome di Turner, di Noonan, di Down, ecc.)
- L'aploinsufficienza del gene SHOX
- Le malattie ossee, in particolare la displasia ossea
- Le malattie endocrine
- Le sindromi genetiche malformative
- Le malattie metaboliche

Alcune di queste condizioni vengono diagnosticate immediatamente al momento della visita, mentre altre richiedono un supporto radiologico o un'analisi genetica.

Quale è l'impatto emotivo nel bambino con bassa statura?

In generale l'immagine di se stesso "più basso in confronto ai coetanei" genera nel soggetto una scarsa autostima, con conseguente isolamento da parte dei compagni e difficoltà scolastiche, sebbene in assenza di un deficit intellettivo. Nei casi più severi è utile la presa in carico anche dei genitori per un supporto psicologico.

Cosa fare di fronte a un bambino con bassa statura?

Di fronte al bambino che cresce stentatamente e che è sempre "il più piccolo della classe", i genitori si rivolgono in prima istanza al pediatra di famiglia, il quale valuta accuratamente la statura del bambino per rispondere alla pressante richiesta di "fare qualcosa

per farlo crescere".

A questo scopo si avvale di strumenti adeguati quali lo stadiometro o l'infantometro (quest'ultimo utilizzato per i bambini di età inferiore ai 2 anni che vengono misurati supini).

Intersecando l'altezza del bambino con la sua età cronologica su apposite grafiche diversificate per maschi e per femmine, che riportano la crescita dalla nascita all'età adulta di una popolazione normale, il pediatra individua il percentile corrispondente.

Il percentile indica il numero dei soggetti della stessa età, sesso ed etnia distribuita in percentuale di statura, peso, ecc. Per esempio: il bambino si colloca al di sotto del 3° percentile quando tra 100 soggetti si trova tra i 3 più piccoli, per evidenziare eventuali deviazioni dalla normalità (Figura 1).

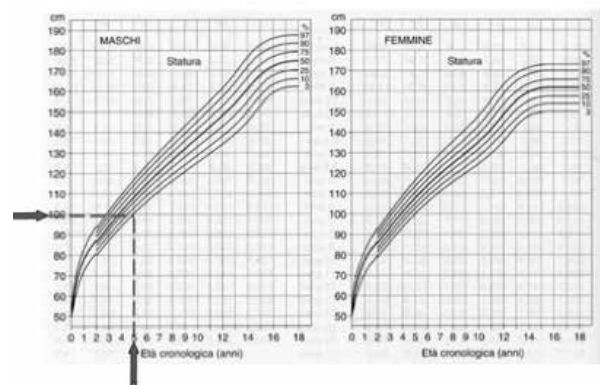


Figura 1. Interpolazione di età e altezza sulle curve di crescita per individuare il percentile.

Alla rilevazione della statura, si deve aggiungere la valutazione del target genetico, utilizzando la formula: "media dell'altezza dei genitori +6,5 cm (se maschio) oppure -6,5 cm (se femmina)".

Come possiamo capire se il bambino cresce poco?

Per evidenziare un rallentamento dell'accrescimento, è necessario valutare la velocità di crescita calcolata in base alla differenza tra due misurazioni dell'altezza distanziate di almeno sei mesi e rapportata ad apposite grafiche di crescita (Figura 2).

Quando un bambino viene considerato "piccolo"?

Quando la sua altezza risulta inferiore alle -2 deviazioni



standard (che corrispondono all'incirca al 3° percentile) rispetto alla media di una popolazione della stessa età e sesso.

Quando il percentile della sua altezza risulta inferiore al percentile corrispondente al target genetico (cioè nel caso che il bambino sia “troppo piccolo in confronto ai genitori”).

permettono, per confronto diretto, di definire le dimensioni delle gonadi maschili) e viene inserito su apposite grafiche dei percentili per giudicarne la normalità in base all'età.

In relazione allo stadio dello sviluppo puberale raggiunto si prendono decisioni sull'iter diagnostico. Infatti, nei casi di pubertà ormai avanzata (cioè, comparsa del menarca nella femmina e volume testicolare paria a quello del maschio adulto, rispettivamente), gli accertamenti risulterebbero inutili poiché la spinta accrescitiva staturale è già terminata, come può essere confermata radiologicamente dalla saldatura delle cartilagini di accrescimento.

Se il bambino presenta una statura significativamente bassa (esempio, inferiore al 3° percentile, con target genetico normale) oppure se presenta già i primi segni di sviluppo puberale (comparsa della ghiandola mammaria nella femmina ed aumento del volume testicolare nel maschio, rispettivamente) oppure se presenta una statura al di sotto del percentile corrispondente al target genetico (cioè se è “troppo piccolo in confronto ai genitori”), si inizia subito l'iter diagnostico, senza aspettare il monitoraggio della velocità di crescita. Se il bambino, ancora in epoca prepuberale, presenta una statura ai limiti inferiori della norma ma cresce lungo lo stesso percentile, cioè mantiene la stessa velocità di crescita, non è necessario iniziare subito gli accertamenti diagnostici.

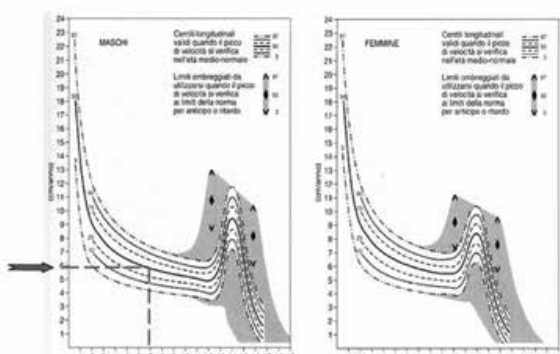


Figura 2. Interpolazione di età e velocità di crescita (cm/anno) sulle curve per individuare il percentile.

Valutazione dello sviluppo puberale. Lo sviluppo puberale viene schematizzato in cinque stadi nei confronti della peluria pubica (pubic hair, PH), dello sviluppo mammario (breast, B) e della morfologia dei genitali maschili (genitalia, G). Il volume testicolare viene quantificato utilizzando l'orchidometro di Prader (che consiste in una serie di ellissoidi i quali

In questo caso è sufficiente monitorare con controlli auxologici semestrali sia il ritmo di crescita sia la progressione dello sviluppo puberale. In caso contrario, se il bambino presenta una progressiva flessione della velocità di crescita, allontanandosi dal percentile fino ad allora seguito, si inizia l'iter diagnostico, sebbene la statura sia ancora nel range di normalità.

Quando si osserva un rallentamento del ritmo accrescitivo all'inizio della pubertà, si deve escludere la mancata azione sinergica tra il GH e il testosterone o estradiolo (*slowing down*) che potrebbe influenzare la statura definitiva.

Di fronte ad un bambino con bassa statura, bisogna stabilire se questa sia armonica o disarmonica, calcolando il rapporto tra il segmento superiore con l'inferiore, valutando la statura seduta (*setting height*) ed i vari segmenti somatici. Un suggerimento pratico è quello di esaminare il soggetto in posizione eretta per verificare che le estremità delle dita raggiungano la metà o i due terzi inferiori della coscia. Un soggetto è viceversa disarmonico se le estremità delle dita si trovano in corrispondenza della radice della coscia oppure raggiungono le ginocchia.

Diagnosi

Una volta accertata la bassa statura, l'iter diagnostico continua con la raccolta di un'accurata anamnesi familiare, finalizzata alla ricerca di condizioni patologiche ereditarie che possono determinare una bassa statura nel bambino.

La maggioranza dei bambini con statura pari oppure inferiore al 3° centile appartengono a due condizioni che possono essere considerate varianti normali del processo di crescita, cioè *la bassa statura familiare e il ritardo costituzionale di crescita e pubertà*.

Un bambino con bassa statura familiare ha generalmente entrambi i genitori o almeno uno dei due con un'altezza inferiore alla norma. Nei soggetti con ritardo costituzionale di crescita, la pubertà inizia più tardi rispetto ai coetanei: cioè oltre i 13 anni nelle femmine e i 14-15 anni nei maschi. Una volta iniziata, la pubertà procede regolarmente e questi adolescenti raggiungono la statura finale più tardi rispetto ai coe-

tanei, sebbene a volte inferiore al loro target genetico. Questa condizione è più frequente nel sesso maschile.

Infine, l'anamnesi patologica remota deve escludere condizioni croniche, quali ad esempio, nefropatie, emopatie, malattie infiammatorie intestinali croniche, ecc.

Un attento esame obiettivo del paziente deve essere mirato all'osservazione dell'aspetto generale del bambino ed in particolare al suo stato di nutrizione, che deve essere valutato calcolando il *Body Mass Index* (BMI), il quale si ottiene dividendo il peso corporeo (espresso in Kg) per l'altezza (espressa in metri) elevata al quadrato e deve essere quantificato utilizzando specifici grafici di normalità realizzati per l'età pediatrica.

È importante stabilire il **periodo di insorgenza** del rallentamento/arresto della curva di crescita. Ad esempio, se l'arresto della crescita si è verificato improvvisamente, ed in più è accompagnato da sintomi d'ipertensione endocranica, quali, una cefalea, un vomito a digiuno, disturbi visivi, si deve considerare la possibilità di un **processo espansivo endocranico** (ad esempio un craniofaringioma, medulloblastoma, ecc.) da indagare con esami neuroradiologici.

Un attento esame obiettivo può permettere di riscontrare segni o sintomi caratteristici di alcune condizioni peculiari o **sindromi legate ad anomalie cromosomiche**, quali la sindrome di Turner, la sindrome di Down oppure **sindromi non cromosomiche**, quali la sindrome fetto-alcolica. Altre informazioni riguardano l'eventuale presenza di patologie legate all'ambiente socio-economico, quali parassitosi intestinali (ad esempio, la giardiasi) facilitate da condizioni di vita disagiate oppure malnutrizione, che potrebbero essere alla base di una scarsa crescita. Inoltre, anche la **deprivazione emotiva grave** può causare un ritardo, determinando inibizione della secrezione ormonale ipotalamico-ipofisiaria, spesso reversibile. In questi casi, l'ambiente familiare è alterato oppure il bambino appare vittima di abusi e trascuratezza. La sua crescita riprende rapidamente dopo che viene allontanato dall'ambiente oppressivo. Infine, vanno considerati i parametri auxologici alla nascita. I soggetti che durante la vita fetale presentano uno scarso accrescimento costituiscono un gruppo molto eterogeneo, **nati piccoli per l'età gestazionale**. sia

per quanto riguarda l'eziopatogenesi del loro ritardo staturale sia per il decorso della loro crescita.

La maggioranza recupera il deficit di accrescimento entro 9-24 mesi dalla nascita, mentre altri soggetti mantengono il deficit iniziale o addirittura lo peggiorano nel corso della vita.

Una volta accertata una bassa statura non riconducibile a condizioni clinicamente evidenziabili, si procede ad uno screening di primo livello volto ad escludere le principali e più diffuse patologie endocrino-metaboliche quali la celiachia, il morbo di Crohn e l'ipotiroidismo subclinico. Devono, poi, essere indagate quelle cause sistemiche di bassa statura che, se non trattate o scarsamente controllate, possono avere un effetto negativo sulla crescita, quali nefropatie, cardiopatie, epatopatie ed altre patologie d'organo. In età pediatrica, ad esempio, l'**insufficienza renale cronica**, comporta spesso gravi disturbi dell'accrescimento. Nonostante le migliorate possibilità terapeutiche, quali la dialisi o il trapianto di rene, non sempre viene ristabilita una corretta ripresa dei processi di accrescimento.

Oggi tale patologia fa parte di quelle condizioni cliniche in cui l'uso della terapia con ormone della crescita è regolarmente previsto dall'attuale regolamentazione ministeriale (Nota AIFA 39- Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco 19 giugno 2014).

Dopo aver escluso le cause non endocrine di bassa statura, in presenza di parametri auxologici suggestivi per un **deficit di GH** (ormone della crescita), appare indicato inviare il soggetto ad un Centro specialistico di Endocrinologia Pediatrica, per ulteriori accertamenti mirati a studiare l'asse ipotalamo-ipofisi-IGF-I.

Si valuterà la secrezione di GH dopo stimolo farmacologico, il livello di IGF-I circolante e la risonanza magnetica nucleare encefalica per evidenziare eventuali alterazioni della regione ipotalamo-ipofisaria^[2]. Il deficit di GH può essere isolato oppure associato ad altre tropine ipofisarie. L'**ipopituitarismo congenito** è caratterizzato da deficit multiplo degli ormoni ipofisari, come il deficit dell'ormone somatotropo, tireotropo, corticotropo o gonadotropo, causato da mutazioni dei fattori di trascrizione coinvolti nell'ontogenesi dell'ipofisi. La conferma della diagnosi avviene tramite sequenziamento diretto dei

geni dei fattori di trascrizione. L'ipopituitarismo congenito è causato da mutazioni di diversi geni che codificano per i fattori di trascrizione.

Nel trattamento sostitutivo è necessaria un'appropriata correzione delle carenze ormonali. Indagini genetiche, quali le micro array CGH, possono evidenziare delezioni e/o duplicazioni dei geni legate a bassa statura, confermando che l'iter diagnostico è in continua evoluzione grazie al miglioramento delle tecniche di indagine genetica^[1].

Nella diagnosi differenziale tra le condizioni di bassa statura è utile la valutazione dell'**età ossea** che riflette il potenziale accrescitivo residuo. Nel bambino normale l'età ossea può coincidere con la cronologica oppure essere di poco ritardata. Rappresenta un parametro predittivo della statura che il soggetto raggiungerà in età adulta. L'età ossea viene valutata sulla radiografia della mano sinistra (o del ginocchio e del piede nei primi mesi di vita), confrontandola con le immagini standard (Atlante di Greulich & Pyle^[3]).

Questo, che è il metodo più utilizzato per la rapidità della valutazione, tiene conto del numero e delle dimensioni delle ossa della mano e del polso, ma dipendente dall'esperienza dell'operatore. Generalmente, nel deficit di GH, la maturazione ossea è ritardata in accordo con la severità e la durata del deficit stesso. In epoca puberale la maturazione ossea procede più rapidamente in rapporto all'età anagrafica. L'esecuzione di un **cariorama** sarà indicato nel caso di una bambina la cui bassa statura non sia inquadrabile in una condizione nota al fine di escludere una sindrome di Turner oppure un mosaicismo turneriano, e nel caso di un maschio che presenti dismorfie somatiche associate a bassa statura.

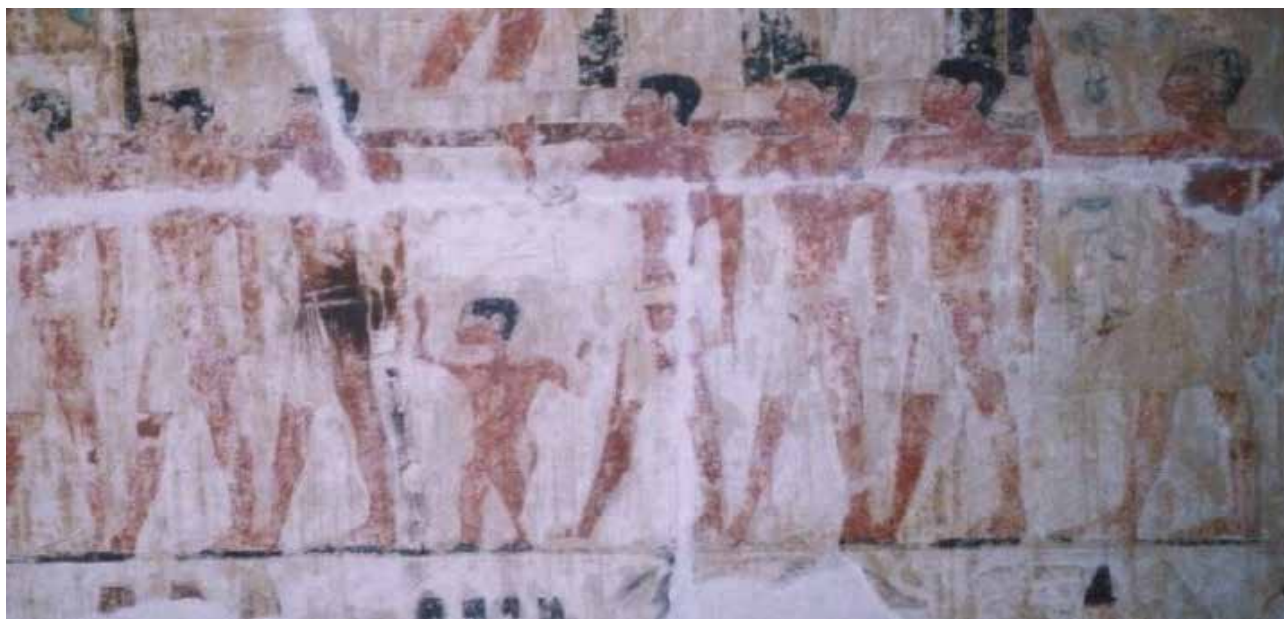
Accertamenti diagnostici. Una volta escluse le cause non endocrine di bassa statura, in un bambino con le caratteristiche auxologiche peculiari, si valuta la risposta del GH con test dinamici.

Se il picco di GH (cioè il valore più alto ottenuto nel corso del test) è inferiore a 8 ng/ml, si effettua un secondo test per conferma; viceversa se superiore a 8 ng/ml si esclude un deficit di GH.

Una volta accertato il deficit di GH, si valuta la tolleranza glicidica tramite il test da carico orale di

glucosio (OGTT). Infine, devono essere escluse anomalie malformative o neoplasie encefaliche tramite l'esecuzione della risonanza magnetica della regione

ipotalamo-ipofisaria. Completati gli accertamenti, si può iniziare la terapia sostitutiva con GH.



Bibliografia

1. Grunauer M, Jorge A.A.L. Genetic short stature. *Growth Horm. IGF Research* 2018; 38: 29-33.
2. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH research society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3990-93.
3. Greulich WW, Pyle SL. *Radiographic Atlas of Skeletal Development of hand and wrist*. 2nd ed. Stanford, CA, Stanford University Press, 1959.

I

Il papilloma virus: diagnosi precoce e prevenzione

Francesco Leone

Georgios Papanicolaou è stato un medico greco che ha svolto studi fondamentali nella citologia e nei metodi per la diagnosi precoce del cancro. Il **Pap test** (test di Papanicolaou, dal suo cognome) è un esame di screening che si effettua in donne sane. Lo scopo è individuare precocemente tumori del collo dell'utero o alterazioni che col passare degli anni potrebbero diventare tali.

L'introduzione del Pap test ha contribuito significativamente a ridurre la mortalità per tumore del collo dell'utero (cervice uterina). Il papilloma virus (HPV) è all'origine di numerose malattie sessualmente trasmesse. Sono colpiti organi genitali (maschili e femminili), la bocca, la gola.

Il vero rischio dell'infezione da HPV è legato alla possibile comparsa di tumori dell'area genitale e più raramente anche del cavo orale in caso di contagio attraverso rapporti orogenitali.

HPV si trasmette tramite contatto sessuale, soprattutto durante i rapporti vaginali e anali. Può anche trasmettersi durante i rapporti orali o con semplice contatto tra organi genitali. Il contagio (omo o eterosessuale) si può verificare anche se il partner infetto non ha alcun sintomo.

Harald zur Hausen, virologo, ha identificato e clonato originalmente i ceppi HPV 16 e 18 e per questo nel 2008 gli è stato conferito il premio Nobel per la Medicina. Grazie alle sue ricerche oggi è possibile vaccinar-

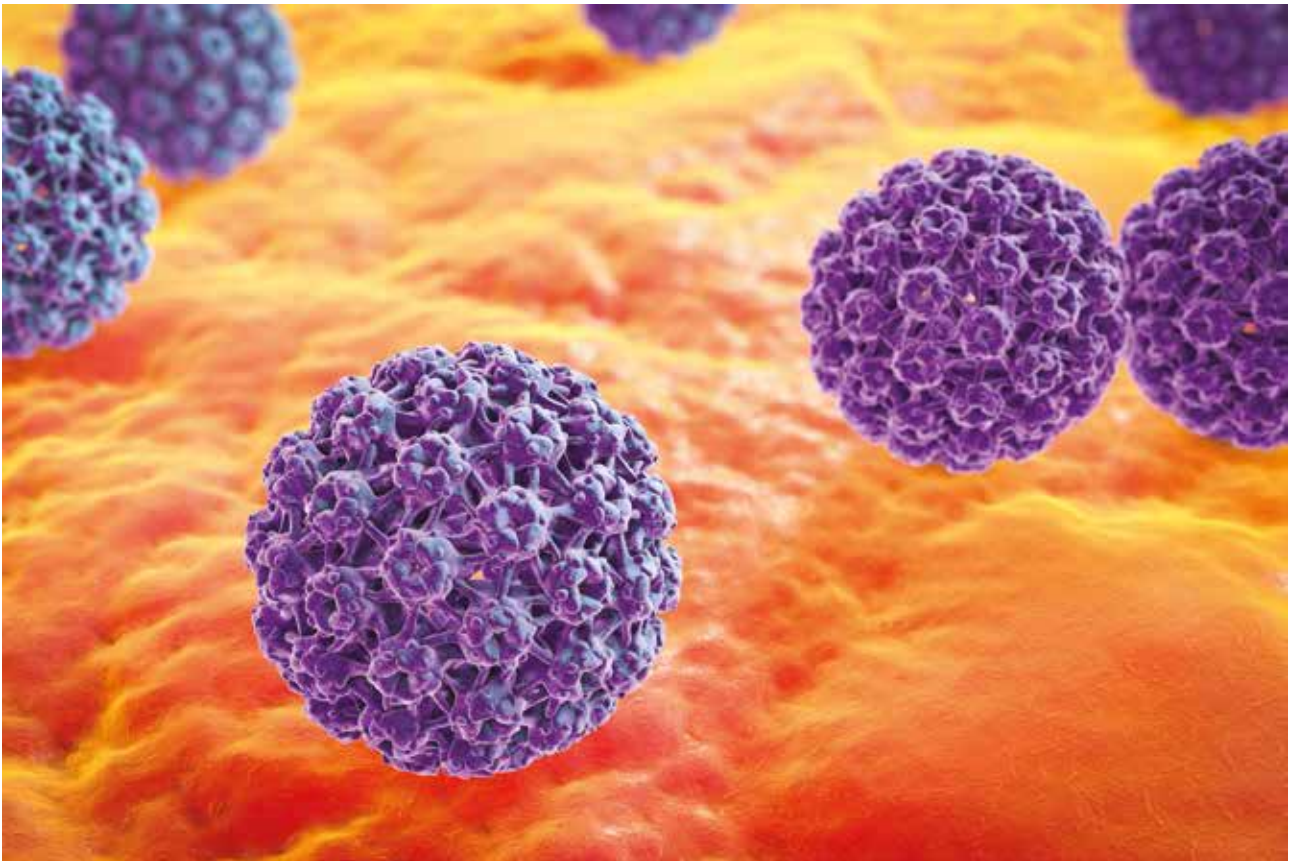
si contro il virus HPV. Oggi esistono precisi programmi vaccinali con lo scopo di prevenire il danno correlato a infezione da HPV.

Indipendentemente dal percorso e perfezionamento dei programmi vaccinali, restano fondamentali i criteri di screening: il test "storico" di Papanicolaou (Pap test) e il nuovo Thin Prep test. Questi due metodi sono alla base di una diagnosi di infezione e delle caratteristiche morfologiche che possono indicare una adeguata terapia.

Nel Pap-test tradizionale le cellule prelevate vengono strisciate sul vetrino per l'esame microscopico: il preparato risulta però sempre multistrato perché le cellule si aggregano in modo disordinato. Nel Thin Prep, si allestisce un preparato a "strato sottile" che consente, quindi, rispetto al metodo tradizionale, di ottimizzare lo studio del campione.

Questo approccio garantisce una migliore sensibilità per la diagnosi con una riduzione dei casi formulati a "valutazione" incerta. È possibile, inoltre, individuare i vari tipi di lesione.

Presso la BIOS è possibile eseguire, oltre alle indagini ginecologiche classiche, come valutazione clinica, colposcopia ed esami ecografici, il Pap test e il Thin prep test. Inoltre vengono effettuate le ricerche sul genotipo dei virus eventualmente identificati nell'ambito dell'infezione da HPV.



L'infezione da Papilloma virus (HPV) è un'infezione estremamente diffusa nella popolazione mondiale, e la maggior parte delle persone ne è portatore inconsapevole: si trasmette prevalentemente per via sessuale anche se non necessariamente con un rapporto sessuale completo.

Frequentemente l'infezione è transitoria, priva di sintomi evidenti, altre volte si manifesta con l'insorgenza di lesioni benigne della cute e delle mucose. In altri casi, in cui il sistema immunitario non riesce ad eliminare il virus, l'HPV può determinare l'insorgenza di forme tumorali quali il tumore della cervice uterina o in altre sedi genitali (vagina, vulva, pene) o extragenitali (cavità orale, faringe, laringe e ano-retto). In caso d'infezione cronica, la lesione cancerosa si sviluppa generalmente in un arco temporale piuttosto lungo, anche 7 - 15 anni dall'avvenuto contagio.

La patologia rappresentata è strettamente legata al tipo di ceppo virale (genotipo) con cui si viene contagiati. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha recentemente aggiornato le schede informative sui Papilloma virus umani (HPV). Ad oggi sono noti ol-

tre **120 genotipi** di cui 40 sono correlati a patologie del tratto ano-genitale ed oro-faringeo, sia benigne che maligne. I genotipi di HPV si differenziano in basso (LR) e ad alto rischio (HR) di trasformazione neoplastica.

Dei 12 ceppi classificati ad alto rischio, due (HPV 16 e 18) si sono rilevati i principali responsabili dell'evoluzione cancerosa dell'infezione, seguiti da 31, 33, 45, 52 e 58, mentre tra i ceppi a minor rischio di trasformazione neoplastica, i sierotipi 6 ed 11 sono da soli i responsabili di circa l'85 - 90% delle verruche genitali che si presentano sia come lesioni piane (verruche) sia vegetanti (condilomi).

Queste lesioni possono essere asintomatiche anche se spesso danno luogo a manifestazioni cliniche caratterizzate da prurito, a volte anche intenso, senso di fastidio e dolore. Le infezioni sostenute dai genotipi ad alto rischio (HR) inizialmente asintomatiche causano, con il trascorrere del tempo, manifestazioni subcliniche, non sono identificabili ad occhio nudo e sono rilevabili esclusivamente con test di laboratorio (Pap test in fase liquida o Thin prep) che individuano

la presenza di lesioni citologiche caratteristiche e test di biologia molecolare che individuano la presenza del virus ed il genotipo correlato.

La sintomatologia del cancro del collo dell'utero può essere del tutto assente o possono presentarsi dei sintomi talmente lievi da passare inosservati. È soltanto con il passare del tempo e con la crescita della neoformazione che compaiono i classici sintomi che consistono soprattutto in sanguinamento e dolore dopo i rapporti sessuali, perdite vaginali dall'odore a volte sgradevole, dolore e senso di peso in regione pelvica, sanguinamento vaginale al di fuori del periodo mestruale o dopo la menopausa.

Se negli ultimi decenni non è stato osservato un notevole aumento dei casi di carcinomi HPV correlati localizzati in sede genitale, non è così per quelli del cavo orale. A partire dagli anni Ottanta del secolo scorso, questi tumori, considerati sempre a trasmissione sessuale in quanto l'infezione con il virus HPV avviene attraverso il sesso orale, sono in costante aumento. La neoplasia più diffusa del cavo orale è il carcinoma oro-faringeo a cellule squamose correlato sia all'HPV che ad altri due fattori di rischio molto importanti quali il fumo di sigaretta e l'eccesso di alcool, abitudini che aumentano la risposta infiammatoria del cavo orale.

L'abitudine poi di praticare sesso orale, soprattutto con partner diversi è considerato un importante e ulteriore fattore di rischio. Infatti, dall'analisi dei dati tratti dai campioni femminili è emerso che le donne che non avevano mai praticato sesso orale o l'avevano praticato con una o pochissime persone nel corso della loro vita, registravano una incidenza minore di infezioni del cavo orale HPV correlate rispetto a coloro che avevano avuto esposizioni multiple.

Negli uomini che praticano sesso orale si riscontra una maggiore incidenza dei tumori HPV correlati rispetto alle donne ma questo dato è in linea con l'epidemiologia dei tumori del cavo orale che negli uomini si diagnosticano più frequentemente che nelle donne (rapporto 6 ad 1) soprattutto nella fascia d'età tra i 50 ed i 70 anni.

Le dinamiche che sono alla base della trasmissione del virus tra i soggetti eterosessuali sono a tutt'oggi argomento di studio e di ricerca anche se abbiamo maggiori informazioni sulla diffusione del virus nella

popolazione femminile rispetto a quella maschile. Gli studi sulla popolazione maschile fino ad ora condotti sono limitati e molto spesso non distinguono i maschi affetti da infezioni clinicamente rilevabili dai maschi asintomatici partner di donne HPV positive. Nelle donne la prevalenza dell'HPV varia con l'età ed è più elevata nelle donne giovani e sessualmente attive, anche se si osserva un secondo picco di prevalenza nelle donne in prossimità della menopausa e negli anni successivi.

Nella storia evolutiva dell'infezione da HPV il sistema immunitario del soggetto ha un ruolo di fondamentale importanza. La maggior parte delle infezioni è transitoria: in una percentuale che varia dal 70 al 90 % il virus viene eliminato dal sistema immunitario prima di sviluppare il suo effetto patogeno e a distanza di 18 - 24 mesi dalla prima diagnosi d'infezione circa l'80% delle donne si negativizza.

La probabilità che il virus persista ed evolva è strettamente legata al genotipo ed è molto più elevata per i genotipi ad alto rischio, soprattutto il 16 ed il 18, ma è correlata anche ad altri fattori di rischio quali l'elevato numero di partner sessuali, il prolungato uso di contraccettivi, la coinfezione con altri patogeni sessualmente trasmessi e con il fumo di sigaretta.

La libertà sessuale e la precocità dei rapporti sessuali tra i giovani sono fattori che hanno notevolmente contribuito alla diffusione di questo virus. In Italia, nell'ultimo decennio la percentuale di soggetti che a 15 anni dichiara di aver già avuto rapporti sessuali completi è salita dal 20 al 51% tra gli adolescenti di sesso femminile e dal 28 al 57% tra quelli di sesso maschile. Non dobbiamo dimenticare che il virus si trasmette e si diffonde anche soltanto per contatto sessuale, pertanto anche questo può essere considerato un ulteriore fattore di rischio, ed è alta la percentuale di adolescenti che dichiarano già a 12 anni di aver avuto le prime esperienze sessuali.

In considerazione di quanto fino ad ora esposto e in assenza di una terapia farmacologica mirata risulta di fondamentale importanza la prevenzione. Nel nostro Paese la prevenzione secondaria nelle donne è strutturata in programmi di screening organizzati soltanto per il cancro della cervice uterina attraverso l'esecuzione del Pap test tradizionale e soltanto recentemente attraverso il Pap test in fase liquida (Thin

prep). L'esame citologico in fase liquida offre notevoli vantaggi rispetto al tradizionale Pap test in quanto le cellule prelevate si dispongono in "strato sottile", non aggregandosi né sovrapponendosi come avviene nel tradizionale Pap test. Questo fattore migliora sensibilmente la qualità e la rappresentatività del campione riducendo di circa il 90% i campioni non soddisfacenti e quindi "dubbi" che spesso allarmano inutilmente la paziente.

A questo test è poi possibile associare, con il vantaggio per la paziente di eseguire un unico prelievo, la ricerca con test eseguiti in biologia molecolare, del genoma dell'HPV o di altri micorganismi a trasmissione sessuale come *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*.

In alcune regioni italiane come la Toscana il Pap test è stato sostituito nei programmi di screening preventivo direttamente con la ricerca dell'HPV. D'altro canto la diagnosi d'infezione da HPV si è molto affinata con l'introduzione tra gli esami di routine dei test in biologia molecolare che permettono con estrema precisione ed in tempi rapidi di rilevare la presenza di genotipi a basso o ad alto rischio oncogeno.

La diagnosi precoce facilita il monitoraggio dell'infezione e ne riduce la mortalità. In Italia ogni anno si verificano circa 3500 nuovi casi di carcinoma della cervice uterina e 1500 decessi.

Nell'uomo non sono stati ancora programmati screening di popolazione. È però stata dimostrata un'importante associazione tra l'uso continuato del preservativo e una più bassa prevalenza dell'infezione da HPV, anche se occorre puntualizzare che, a differenza delle altre malattie sessualmente trasmissibili, l'uso del preservativo non elimina completamente la possibilità di infettarsi vista la modalità di contagio anche per contatto diretto. Infatti, la trasmissibilità di questo virus è stata dimostrata con modalità indirette quali il contatto cute-cute, per auto ed eteroinoculo anche mediante le mani, attraverso l'utilizzo di biancheria e oggetti personali.

La vaccinazione assume quindi un ruolo di primaria importanza, seguita dallo screening per l'HPV in tutte le donne sessualmente attive così come nei maschi. Le strategie vaccinali perseguite fino ad ora non sono univoche ma sono diverse a seconda delle aree

geografiche. Negli Stati Uniti, dal 2006 raccomandano la vaccinazione contro l'HPV alle bambine che sono nella fascia d'età tra 9 e 12 anni ed anche fino ai 26 anni; dal 2011 raccomandano di vaccinare anche gli adolescenti di sesso maschile che sono nella fascia d'età tra 11 e 12 anni e fino a 21anni.

In Canada e in Australia la vaccinazione è raccomandata per entrambi i sessi. In Europa, in quasi tutti gli Stati, viene raccomandata la vaccinazione nel sesso femminile e soltanto l'Austria e Liechtenstein raccomandano la vaccinazione alla popolazione maschile. In Italia, dal dicembre 2007 è raccomandato e gratuito il vaccino per l'HPV alle ragazze nel corso del dodicesimo anno d'età.

Questa soglia d'età è stata presa in considerazione per diversi motivi di cui i principali sono:

- garantire la massima efficacia della vaccinazione rivolgendosi a ragazze che presumibilmente non hanno ancora avuto esperienze sessuali;
- sfruttare la migliore risposta immunitaria del vaccino;
- rivolgersi a ragazze che frequentano la scuola dell'obbligo facilitando la comunicazione con le famiglie e la diffusione delle conoscenze.

In Italia, nel 2015 le Regioni Liguria, Puglia, Sicilia, Friuli Venezia Giulia, Molise e Veneto hanno esteso l'offerta vaccinale gratuita anche agli adolescenti di sesso maschile nel dodicesimo anno di vita. I vantaggi dell'estensione della vaccinazione contro questo virus ai maschi è il contributo che tale iniziativa fornisce alla cosiddetta **immunità di gregge**, ovvero alla diminuzione della circolazione del virus che andrebbe a ridurre l'incidenza dell'infezione anche nelle donne sessualmente attive e non vaccinate.

La vaccinazione previene la comparsa delle lesioni ano-genitali e oro-faringee HPV correlate nella popolazione maschile sia omosessuale, che non gode dell'immunità indiretta conferita dalle campagne di vaccinazione rivolte alle donne, sia eterosessuale.

Si calcola che circa il 30% di tutti i casi di carcinoma HPV correlati si verifichino negli uomini. Negli uomini poi, a differenza delle donne in cui si osservano due picchi di prevalenza (intorno i 25 anni e poi

dopo i 45 con una diminuzione nel periodo intermedio), questa è elevata in tutte le fasce d'età. Nella popolazione maschile, il maggior beneficio individuale, sarebbe appannaggio soprattutto degli omosessuali, più esposti rispetto la popolazione generale maschile a sviluppare il carcinoma anale HPV correlato.

Il vaccino ad oggi consigliato è il Gardasil 9 che protegge verso i principali genotipi di HPV (6,11,16,18,31,33,45,52,58) che viene somministrato per iniezione intramuscolare nel muscolo deltoide:

si eseguono tre somministrazioni di cui la prima al tempo 0, la seconda dopo 2 mesi dalla prima e la terza dopo 6 mesi dalla prima. Gli effetti del vaccino sulla riduzione delle infezioni e della mortalità per carcinoma HPV correlato potranno essere apprezzati soltanto tra diversi decenni.

Nell'attesa ad oggi l'unica arma di cui disponiamo è la prevenzione e la diagnosi precoce delle infezioni con i test di laboratorio.

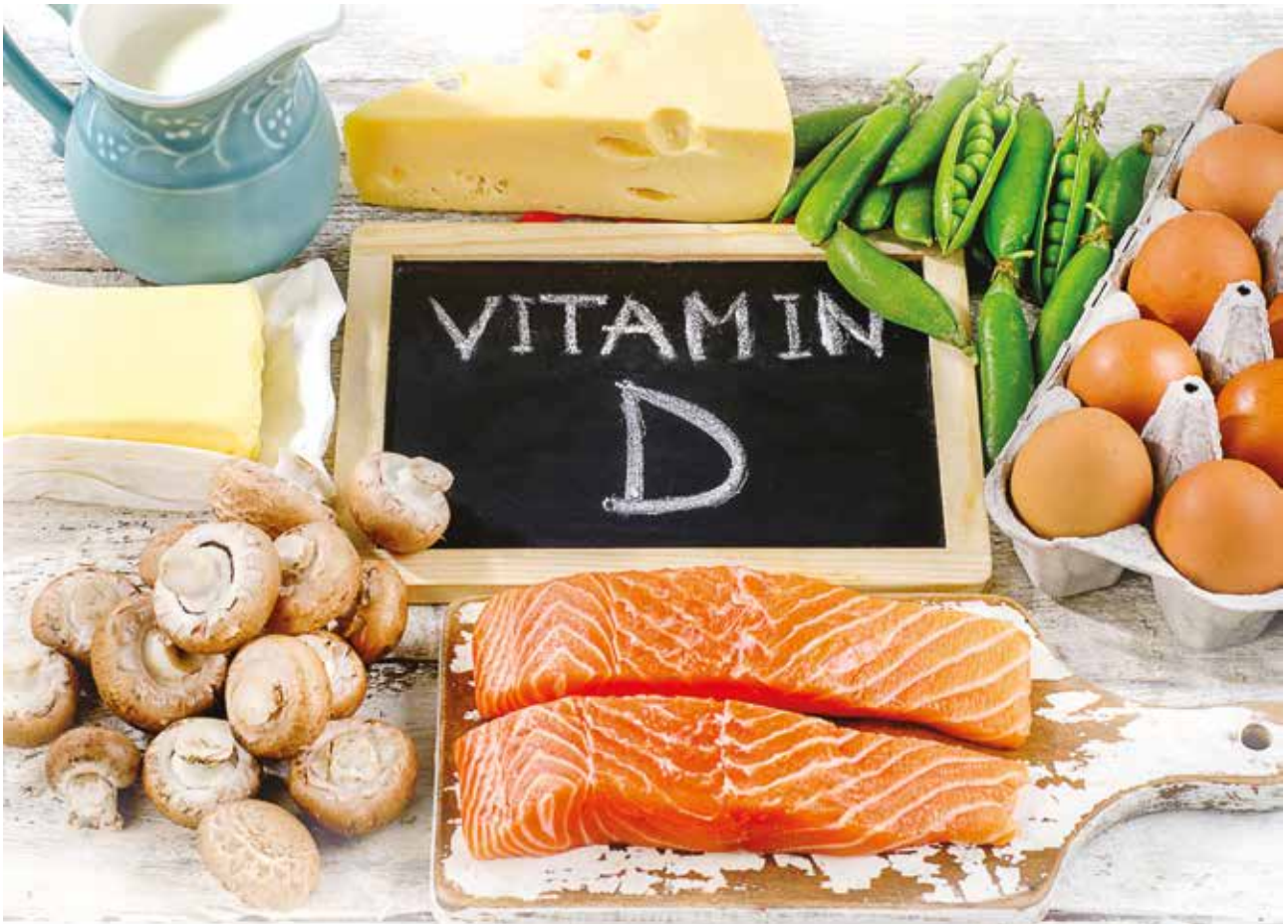


M

MEDICINA INTERNA

Vitamina D: una molecola multiruolo

Vincenzo Russo - Mario Pezzella



Si attribuisce al medico *Sorano di Efeso* (I sec. d.C.) la prima descrizione del rachitismo nella città di Roma. Anche Galeno, nella Roma imperiale, descrisse il contesto ambientale (scarsità di luce solare) che poteva incidere sulla crescita e sviluppo neonatale. Come noto il rachitismo è una malattia tipica dell'età pediatrica, nella quale si riscontra un difetto di ossificazione nella matrice osteoide di nuova formazione. Ne risentono in particolare le cartilagini di coniugazione e le aree di calcificazione provvisoria.

Nei primi venti anni del XX secolo fu osservato un rapporto non meglio definito tra rachitismo e mancanza di irradiazione solare. Importante fu la successiva osservazione che introducendo olio di fegato di merluzzo nella dieta e favorendo l'esposizione ai raggi solari si poteva prevenire e/o guarire la malattia. Dobbiamo tuttavia attendere ancora diversi anni, fino alla metà degli anni Settanta del XX secolo, per comprendere il ruolo della vitamina D e il suo valore metabolico.

Oggi sappiamo che con il termine di vitamina D si

definisce un gruppo di sostanze liposolubili, intese come veri pro-ormoni, raggruppati in D1, D2, D3, D4 e D5. Le due più importanti sono la vitamina D2 (ergocalciferolo) e la vitamina D3 (colecalfiferolo), con funzione biologica simile. La forma attiva si chiama calcitriolo.

Il ruolo biologico e terapeutico della vitamina D è importante per numerose funzioni vitali, oltre che nel prevenire il rachitismo, sia nell'infanzia, sia nell'età adulta e negli anziani. Si ritiene, da diversi studi, che una gran parte della popolazione italiana abbia un difetto nella concentrazione ematica della vit. D. Per cui è importante ricorrere ad una adeguata integrazione che sostenga il ruolo di queste molecole in diverse fasi dell'equilibrio organico.

Presso la Bios S.p.A è possibile dosare la vit. D ed avere una consulenza nutrizionistica ed endocrinologica, oltre che pediatrica e internistica, ai fini di un'adeguata impostazione terapeutica e di controllo clinico.

La vitamina D è costituita da un gruppo vitaminico di 5 pro-ormoni, denominati D1, D2, D3, D4 e D5, che hanno come caratteristica comune il fatto di essere liposolubili, di attivarsi alla luce del sole e di avere analoghe funzioni nell'organismo, oltre ad avere una struttura molecolare molto simile fra loro.

Chimicamente, i loro nomi sono:

- vitamina D1: composto di ergocalciferolo e lumisterolo
- vitamina D2: ergocalciferolo
- vitamina D3: colecalfiferolo
- vitamina D4: diidroergocalciferolo
- vitamina D5: sitocalciferolo

I cinque composti sono pro-ormoni, cioè sostanze inattive che vengono trasformate in ormoni attivi. Le cinque le sostanze classificate sotto questo nome, hanno un ruolo importante nei processi fisiologici che riguardano il calcio. Le due più importanti molecole sono la vitamina D2 (ergocalciferolo) e la vitamina D3 (colecalfiferolo), con attività biologica molto

simile. Il colecalfiferolo (D₃), derivante dal colesterolo, è sintetizzato negli organismi animali, mentre l'ergocalciferolo (D₂) è di provenienza vegetale. La fonte principale di vitamina D per l'organismo umano è l'esposizione alla radiazione solare. La vitamina D ottenuta dall'esposizione solare o attraverso la dieta è presente in una forma biologicamente non attiva e deve subire due reazioni di idrossilazione per essere trasformata nella forma biologicamente attiva, il calcitriolo.

L'ergocalciferolo di origine vegetale, definito vitamina D2, ha nella catena laterale un doppio legame tra i due carboni C 22-23 oltre ad un gruppo metilico al carbonio C28. Il colecalfiferolo, definito vitamina D3, ha il comportamento tipico degli ormoni steroidei in quanto entra nelle cellule e legandosi ad un recettore del nucleo stimola la produzione di varie proteine in special modo quelle trasportatrici del calcio così da promuovere la mineralizzazione dell'osso.

Esso è prodotto al livello della cute a partire dal suo precursore 7-deidrocolesterolo, convertito in colecalfiferolo per l'azione fotolitica delle radiazio-

ni solari UV (lunghezza d'onda 290-315 nm) per scissione del legame tra due atomi di carbonio C9 e C10 formando un poliene a catena aperta mentre una quantità minore, 10-20%, proviene dalla dieta insieme con il calcio ed i fosfati.

La vitamina D previene il rachitismo infantile consistente nell'arresto della crescita e deformità ossee causate da una loro insufficiente mineralizzazione. La patologia riguarda specificamente le cartilagini di coniugazione e delle zone di calcificazione. La malattia, originariamente descritta nel 1645, solo agli inizi del ventesimo secolo, nel 1922, è stata chiaramente conosciuta e descritta dal dr. Chick e collaboratori a Vienna.

Nell'uomo le sorgenti di vitamina D sono due, la sintesi cutanea e l'alimentazione. L'ergocalciferolo D2 è essenzialmente presente nei vegetali e nei lieviti ed assumibile solo per via alimentare mentre il colecalciferolo D3 è scarsamente presente negli alimenti e principalmente contenuto nel tuorlo delle uova e in alcuni pesci grassi quali lo sgombrò, il salmone, il tonno e soprattutto nell'olio di fegato di merluzzo.

Nel sangue la vitamina D ed i suoi metaboliti circolano veicolate da una specifica α -globulina (vitamin D-binding protein) prodotta principalmente dal fegato. Concorrono alla biologia della vitamina D due distinti eventi metabolici. Nella prima fase la vitamina D viene trasportata nel fegato ove viene cambiata per ossidrilazione formando 25 idrossi-calciferolo (25-(OH)D2) e il 25-idrossi-colecalciferolo (25-(OH)D3) metabolita intermedio della biosintesi endogena di vitamina D attiva.

Nello stadio successivo, seconda fase, i prodotti idrossidrilati, il 25-(OH)D2 ed il 25-(OH)D3, passano nel sangue legati alle proteine trasportatrici e veicolate nei reni, a livello del tubulo renale prossimale, ove avviene il secondo evento metabolico che consiste in una idrossilazione del carbonio in posizione 1 ad opera dell'enzima ossigenasi 1α -idrossilasi (1-OHase). Tale enzima (gene CYP27B1) è localizzato nella membrana mitocondriale interna e genera il 1,25-di-idrossi-colecalciferolo (1,25 (OH)2D3) denominato calcitriolo che rappresenta la forma attiva della vitamina D3 circolante nel sangue.

La principale attività fisiologica del calcitriolo consiste nel mantenere l'omeostasi del fosfato e del

calcio favorendo il loro assorbimento sotto il controllo dell'ormone paratiroideo (PTH) al livello intestinale. Inoltre il calcitriolo favorisce l'assorbimento intestinale attraverso canali di calcio epiteliale e proteine leganti il calcio ed ha la funzione di provvedere a depositare calcio e fosfati nel tessuto osseo oltre che stimolare la produzione delle α -globuline trasportatrici del calcio ^[1].

Infine, poiché la eventuale sintesi eccessiva di 25 (OH) D3 e 1,25 (OH) 2D3 può costituire un impedimento per il migliore funzionamento del metabolismo l'aliquota in eccesso viene degradata con una terza idrossilazione. Il prodotto risultante dalla ossidrilazione è biologicamente inattivo e solubile in acqua per facilitare l'escrezione biliare mentre la quota di vitamina lipofila D non degradata viene immagazzinata nel tessuto adiposo poiché ha la capacità di distribuirsi molto bene nei tessuti ricchi di grassi.

IL METABOLISMO DELLA VITAMINA IN SINTESI: DALLA FORMAZIONE ALLA FUNZIONE

- **CUTE:**
IL 7-DEIDROCOLESTEROLO VIENE **ATTIVATO DAI RAGGI ULTRAVIOLETTI B**; SUCCESSIVAMENTE SI GENERA IL COLECALCIFEROLO.
- **APPORTO DIETA:**
LA VITAMINA D2 SI SOMMA AL COLECALCIFEROLO.
- **FEGATO:**
SI FORMA IL CALCIDILOLO [25(OH)D]. IL CALCIDILOLO VIENE USATO PER IL DOSAGGIO DELLA VITAMINA D. ESSO NON È ANCORA BIOLOGICAMENTE EFFICACE. DEVE SEGUIRE UN ULTERIORE PASSAGGIO NEL RENE.
- **RENE:**
SI FORMA IL **CALCITRIOLO**.
- **SANGUE:**
IL CALCITRIOLO SI DISTRIBUISCE IN PERIFERIA DOVE AGISCE SU CELLULE CON LO SPECIFICO RECETTORE

Maggiore è il peso corporeo, maggiore è la quantità di vitamina D necessaria a raggiungere livelli ottimali nel sangue. Allo stesso modo viene immagazzinata nel tessuto adiposo anche la sovrapproduzione di vitamina D che si verifica nei mesi estivi a causa della irradiazione solare [2]. Il metabolismo della vitamina D è autoregolato attraverso meccanismi di feedback negativi, fosfato sierico e calcio, fattore di crescita dei fibroblasti e ormone paratiroideo.

La vitamina D favorisce l'assorbimento renale ed intestinale del calcio ed è indispensabile per lo sviluppo ed il mantenimento della massa ossea. Il calcio è di importanza vitale per la vita e le concentrazioni extracellulari di calcio devono essere costantemente mantenute entro un *preciso intervallo di concentrazione*. La ipocalcemia acuta presenta sintomi che vanno dalla irritabilità alle convulsioni rapidamente risolvibili con la somministrazione di calcio.

Al livello renale il paratormone, di natura polipeptidica, secreto dalle quattro ghiandole endocrine paratiroidee situate nella parte intermedia del collo in corrispondenza della loggia tiroidea, stimola l'attività osteoclastica aumentando i livelli plasmatici di calcio e la clearance urinaria dei fosfati ed attiva la produzione di calcitriolo dipendente dalle cellule tubolari renali. Una patologia renale può impedire questa attivazione e causare tutte le alterazioni legate alla ipocalcemia [3].

La diagnosi di ipovitaminosi D si basa sul dosaggio della 25-idrossivitamina D (25OH D3) che rappresenta il marcatore biologico utile in quanto più stabile del calcitriolo, dotato di emivita maggiore e di più facile misura. È stata oggetto di ampia discussione scientifica la definizione del valore di cut-off per la valutazione della condizione di ipovitaminosi D.

Il dosaggio giornaliero raccomandato per l'assunzione di vitamina D per prevenire un deficit è valutato in 5 µg (200 UI) nella fascia di età dall'infanzia ai 50 anni, in 10 µg (400UI) per le persone di età compresa tra 50-70 anni, e 15 µg (600 UI) per gli ultrasettantenni. Esiste un ampio consenso internazionale sul fatto che le patologie dovute a insufficiente livello di vitamina D possano essere prevenute con 400 UI di vitamina D /die [4].

Studi epidemiologici hanno osservato che negli

ultimi decenni la carenza di vitamina D è diventata frequente soprattutto negli anziani che non riescono a godere di una adeguata esposizione all'irradiazione solare, nelle persone che non si possono esporre al sole a causa di problemi dermatologici, nelle persone di pelle scura che tendono ad assorbire minore quantità di sole, nelle donne che per motivi religiosi o culturali si espongono scarsamente al sole o nelle persone che presentano particolari patologie, come la celiachia, che interferiscono con l'assorbimento della vitamina D.

Le malattie tipiche dovute a deficit di vitamina D sono costituite da osteoporosi, malattia scheletrica caratterizzata da una demineralizzazione delle ossa, da diminuzione della massa ossea e da alterazioni patologiche della microarchitettura causa di rischio di fratture osteoporotiche costituendo un importante fattore concausale di fragilità scheletrica. L'osteomalacia è una malattia ossea dovuta al malfunzionamento metabolico causa di una diminuita mineralizzazione ossea tipica nell'età adulta. Esiste un ampio consenso sul fatto che il rachitismo nutrizionale e l'osteomalacia possano essere curate con vitamina D anche se non è ancora stata stabilita la dose giornaliera più opportuna.

Durante la gravidanza e l'allattamento le richieste di vitamina D aumentano per far fronte alla maturazione dello scheletro del feto e del neonato. Generalmente l'esposizione alla luce dovrebbe mantenere dei livelli adeguati, ma nel caso di impossibilità è necessario un supporto farmacologico ad evitare stati carenziali sia per la mamma che per il nascituro.

La sarcopenia è dovuta alla riduzione della massa muscolare scheletrica e della forza dovuta ai processi degenerativi. La vitamina D influenza la forza muscolare, le dimensioni dei muscoli e le prestazioni neuromuscolari. Con l'avanzamento dell'età, la riduzione della massa muscolare è generalmente associata alla diminuzione dei livelli di vitamina D nel sangue, portando alla fragilità negli anziani.

Nell'anziano sarcopenico è quindi consigliato anche un attento counseling alimentare mirante ad individuare e colmare eventuali carenze nutrizionali includendo nella dieta cibi contenenti aliquote maggiori di vitamina D oltre ad un adeguato supporto farmacologico. Infine è stato osservato che



una carenza di vitamina D può anche causare dolore muscolo-scheletrico non specifico e concomitante debolezza muscolare. In soggetti affetti da storia di mal di schiena senza alcuna precisa diagnosi sono stati riscontrati carenti livelli di vitamina D.

Le conoscenze sulla biologia e clinica del recettore nucleare del calcitriolo codificato dal gene VDR hanno portato notevoli contributi alla salute delle ossa. Per svolgere la sua attività biologica ed iniziare le cascate di segnali intracellulari la vitamina D deve essere legata al recettore VDR. La sequenza del DNA a cui si lega il complesso VDR-calcitriolo-RXR (recettore X del retinoide) è denominata VDRE (Vitamin D Responsive Element)^[5]. La distribuzione tissutale del VDR ha notevolmente ampliato le conoscenze sugli organi bersaglio non limitate a quelli dell'omeostasi del calcio poiché sono state evidenziate le risposte fisiologiche di 36 tipi di cellule che possiedono il recettore VDR.

L'interesse per la vitamina D è il risultato di numerosi studi che hanno dimostrato che la vitamina D oltre ad essere coinvolta nella regolazione dell'omeostasi del calcio e del fosforo è associata all'incidenza di altre malattie croniche non correlate alla formazione di ossa e denti. Il calcitriolo è stato trovato partecipare al sistema cardiovascolare influenzando la pressione sanguigna, la coronaropatia ed in altre malattie vascolari, come la fibrillazione atriale e l'insufficienza cardiaca^[6].

Un numero crescente di osservazioni suggerisce che un basso livello di vitamina D può influire negativamente sulla salute cardiovascolare dal momento che è ampiamente coinvolta nella regolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e può predisporre all'ipertensione e all'ipertrofia ventricolare sinistra. La carenza di vitamina D provoca un aumento dell'ormone paratiroideo che induce la resistenza all'insulina associata al diabete, al rischio cardiovascolare e all'ipertensione oltre che correlare con una maggiore frequenza di patologie ischemiche del miocardio e ischemia cerebrale. Studi epidemiologici hanno collegato il deficit di vitamina D con la suscettibilità al diabete di tipo 1. È stato ipotizzato che livelli più alti di calcitriolo nel sangue potrebbero

proteggere dalla distruzione le cellule β pancreatiche^[7].

Il deficit di vitamina D è stato rilevato quale fattore di rischio generico per la malattia di Alzheimer, malattia neurodegenerativa progressiva ed altri importanti disturbi neurologici causati da alterazione dei geni coinvolti nel metabolismo del calcitriolo. Recentemente è stato osservato che la vitamina D ed i suoi recettori sono coinvolti in meccanismi neurodegenerativi^[8].

Altro ruolo rilevante è quello immunomodulante nella regolazione di alcune funzioni dei linfociti T. Una carenza di vitamina D è stata correlata ad una elevata incidenza dei disturbi del sistema immunitario causa di maggiore predisposizione alle infezioni. Alcuni dati clinici preliminari supportati da osservazioni epidemiologiche e sperimentazioni in vitro hanno rilevato che la somministrazione di vitamina D ha un'azione protettiva contro la tubercolosi^[9]. I meccanismi molecolari coinvolti nella sua regolazione immunitaria sono tuttora rimasti indefiniti dal momento che la funzione svolta in altri tessuti è rimasta una questione di dibattito scientifico non facilmente risolvibile.

Molti studi epidemiologici ne hanno indicato l'importanza nella eziologia della patologia autoimmune, nelle artriti infiammatorie e nella sclerosi multipla causata dalla rottura della tolleranza verso il self con conseguente risposta del sistema immunitario specifico verso gli antigeni autologhi e danno cellulare e tissutale. La sclerosi multipla è una malattia demielinizzante cronica la cui esatta eziologia non è ancora nota anche se la carenza di vitamina D, come fattore di rischio genetico e ambientale, è stata rilevata in molti studi. Indagini pionieristiche sui meccanismi di regolazione dell'espressione del gene CYP27B1 suggeriscono che la sclerosi multipla è associata alla sintesi renale del calcitriolo poiché le alterazioni genetiche, frequentemente riscontrabili nelle persone malate, riguardano tratti dei geni coinvolti nel metabolismo della vitamina D o altri tratti localizzati nelle loro vicinanze. Nel 2011 uno studio dell'Università di Oxford ha scoperto che una variante genetica rara del gene CYP27B1, causando livelli ridotti di vitamina D nel sangue, sembra es-

sere **direttamente collegato alla sclerosi multipla**. Un altro studio pilota pubblicato nel 2017 sull'analisi del polimorfismo dei geni VDBP, CYP27B1 su di un gruppo di 192 pazienti siciliani, 100 affetti da sclerosi multipla e 92 di controllo, ha confermato un effetto dipendente dalle varianti del gene CYP27B1 renale correlati alla vitamina D^[11].

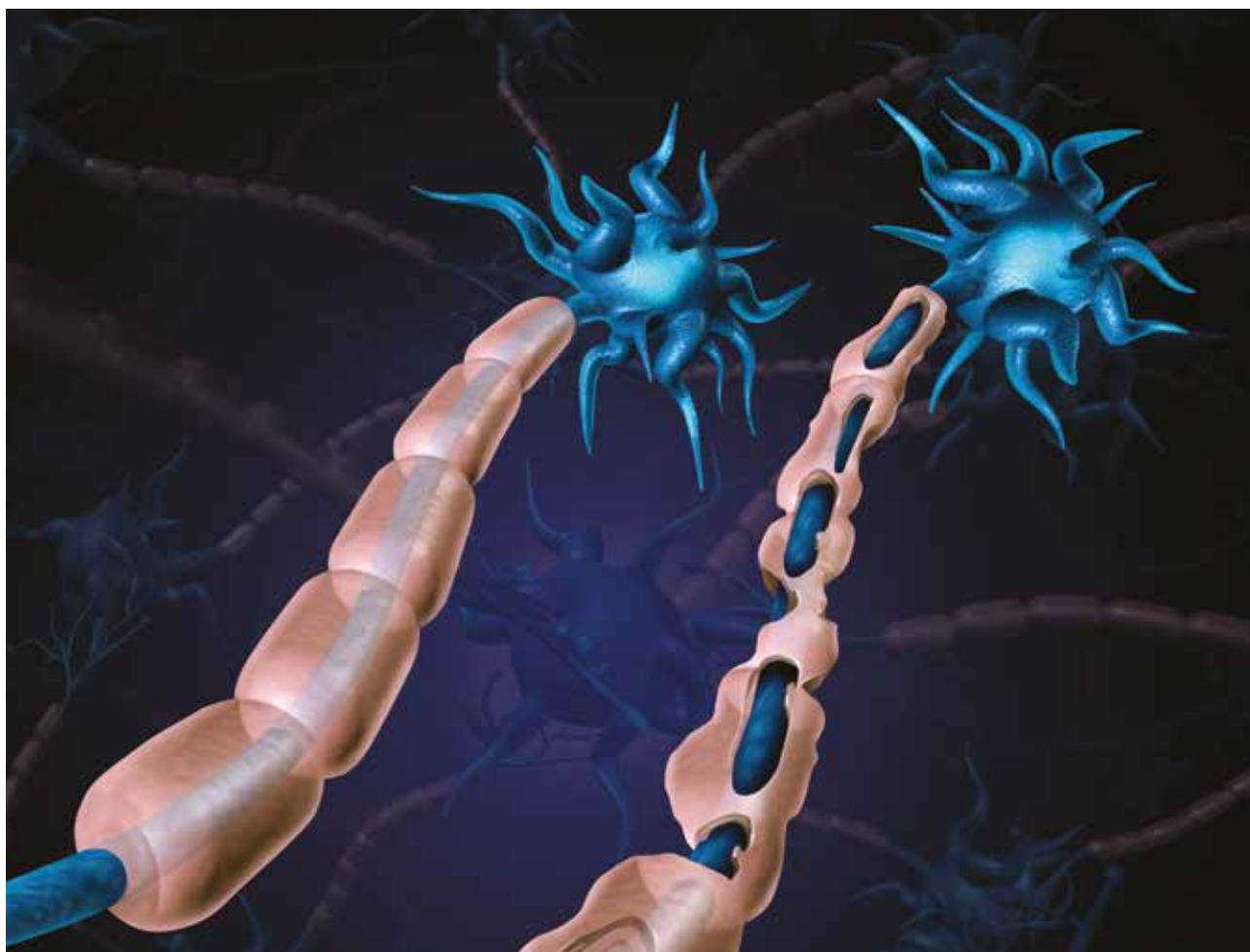
Valori di riferimento per la vitamina D ematica. La vitamina D si misura quantificando i livelli di 25(OH)D presenti nel sangue ed esprimendo la sua concentrazione in nanogrammi per millilitro (ng/ml) o nanomoli per litro (nmol/L); $1\text{ng/ml} \times 2,5 = 1\text{nmol/L}$. Gli intervalli in generale accettati di misurazione in ng/ml sono i seguenti:

- **carenza** < 20
- **insufficienza** 20 - 30
- **sufficienza** > 30
- **in eccesso** > 80 - 100
- **tossicità** > 150

Mentre in letteratura c'è accordo sul livello di sufficienza di 25 (OH)D, con concentrazione > 30 ng/ml, è opportuno ricordare come altre distribuzioni prevedano uno stato di insufficienza grave al di sotto di 10 ng/ml, insufficienza nel range compreso tra 10 e 20 ng/ml, sufficienza tra 20 e 30 ng/ml.

Tuttavia, riteniamo che una carenza sia definibile in modo più corretto al di sotto di 20 ng/ml mentre un'insufficienza si collochi tra 20 e 30 ng/ml. Livelli di vitamina D inferiori alla norma (ipovitaminosi) possono essere causati da: insufficienza renale, osteomalacia, rachitismo, tetania.

I livelli superiori (ipervitaminosi) sono conseguenti a ipercalcemia, iperostosi, eccesso di introduzione per via alimentare, **eccessivo impiego di prodotti vitaminizzanti**.





Bibliografia

1. Tietz N.W. Principi di Chimica Clinica, Piccin, 1984.
2. Elke Wintermeyer E, Ihle C., Ehnert S. et al Crucial Role of Vitamin D in the Musculoskeletal System *Nutrients* 2016; 8(6): 319.
3. Bove-Fenderson E1, Mannstadt M2. Hypocalcemic disorders. *Best. Pract. Re. Clin.. Endocrinolo Metab.* 2018; 32 (5): 639-656.
4. Luzi G Vitamina D dal sole alle ossa e non solo *Diagnostica Bios* 2015:26-29 volume III.
5. J. Wesley Pike and Sylvia Christakos. Biology and Mechanisms of Action of the Vitamin D Hormone *Endocrinol Metab Còin N Am* 2017;46:815-843.
6. Norman AW From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88 (2): 491S-499S.
7. Lee JH1, O'Keefe JH, Bell D, et al Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol.*2008; 52 (24): 1949-56.
8. Dursun E, Gezen Ak Vitamin D basis of Alzheimer's disease: from genetics to biomarkers. (*Hormones (Athens)*). 2018 Nov 27. doi: 10.1007/s42000-018-0086-5.
9. Dini C, Bianchi A. The potential role of vitamin D for prevention and treatment of tuberculosis and infectious diseases. *Ann Ist Super Sanità* 2012;48:319-327.
10. Christakos S In search of regulatory circuits that control the biological activity of vitamin D *J. Biol. Chem* 2017, 292(42): 17559-17560.
11. Agnello L, Scazzone C, Lo Sasso B et al. CDEBP, CYP27B1, and 25-Hidroxyvitamin Gene Polymorphism Analyses in a Group of Sicilian Multiple Sclerosis Patients. *Biochem Genet* 2017; 55(2):183-192.
12. Davies JH & Shaw NJ. *Arch Dis Child.* 2010.

SELECTIO

Geniale

Mostratemi un uomo sano e io lo curerò per voi.

Carl Gustav Jung

Se lo dice lui

Se la fisica quantistica non vi confonde, allora non l'avete capita.

Niels Bohr

Ma è vero?

Se sappiamo come funziona una cosa, possiamo cotrollarla

Stephen Hawking

Troppo facile, ma divertente

La sanità mi fa paura. Ieri dovevo portare gli esiti delle analisi al mio medico della mutua. Mi sono sbagliato e ho preso le spese di condominio. Lui le ha guardate e ha detto: "Ahi, ahi, ahi: abbiamo il gasolio altino".

Antonio Cornacchione

Il rischio per una diagnosi sbagliata (ma non solo per i medici)

È un errore enorme teorizzare a vuoto. Senza accorgersene, si comincia a deformare i fatti per adattarli alle teorie, anziché il viceversa.

Sir Arthur Conan Doyle

L'IMMAGINE



Particolari che prendono vita (foto di Danilo Vinci)

I

IMMUNOLOGIA

La diagnosi precoce: chiave di volta nella terapia dell'artrite reumatoide

Giuseppe Luzi

L'artrite reumatoide è una malattia cronica multisistemica, caratterizzata da sinovite persistente, in generale a carico delle articolazioni periferiche, colpite in modo simmetrico. I sintomi possono essere articolari ed extra-articolari (tumefazione delle articolazioni, dolore, tipica rigidità mattutina al risveglio, astenia, malessere generalizzato, talora febbricola, perdita di peso, deformità delle articolazioni). Il coinvolgimento extra-articolare si articola con varia modalità (presenza di noduli cutanei, cheratoconguntivite, sindrome "secca" soprattutto a carico della bocca, fibrosi polmonare, pericardite, anemia con leucocitosi e talora piastrinosi, fenomeni vasculitici).

L'origine del danno articolare e le diverse implicazioni cliniche hanno una patogenesi immunitaria. Opportune analisi di laboratorio possono consentire una diagnosi precoce, unitamente ad un avveduto indirizzo clinico che consenta di utilizzare in tempi brevi i trattamenti farmacologici oggi disponibili. Elemento essenziale per una diagnosi precoce è il sospetto diagnostico alla comparsa di alcuni sintomi che possono indirizzare il malato ad valutazione specialistica (videat reumatologico e/o immunologico clinico).

La terapia precoce (all'esordio) può rallentare/arrestare la malattia (remissione). Un approccio terapeutico

efficace è possibile se la diagnosi è precoce (utilizzo della finestra di opportunità / identificazione di segni critici "red flags"). I red flags di riferimento sono: *tumefazione a carico di 3 o più articolazioni, persistente da più di 12 settimane dolore a livello dei polsi e delle piccole articolazioni di mani e piedi metacarpo-falangee, interfalangee prossimali, metatarso-falangee, rigidità al risveglio degli arti, anche di gomiti e ginocchia, superiore a 30 minuti.*

La diagnosi precoce è possibile se il medico di famiglia o comunque non specialista in ambito reumatologico indirizza il malato allo specialista di competenza. Lo scopo fondamentale è la remissione della malattia e la continuità assistenziale per mantenere la stabilità del risultato terapeutico raggiunto (stretta sorveglianza o tight control).

Presso la Bios SpA operano medici specialisti in ambito reumatologico ed immunologico clinico ed i laboratori sono in grado di eseguire tutte le analisi necessarie per un corretto inquadramento diagnostico in fase precoce e durante il monitoraggio nel tempo. In particolare sono disponibili le apparecchiature di imaging per i tessuti molli e la relativa caratterizzazione morfologica.



L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria a carattere cronico che colpisce le articolazioni con andamento progressivo. Può evolvere verso l'anchilosi e causare gravi deformità invalidanti. In questa forma morbosa è anche frequente l'interessamento di altri organi e apparati. L'esordio clinico può essere molto variabile, con andamento iniziale acuto e velocemente progressivo, ma anche a lenta evoluzione. In generale numerose varianti cliniche possono esprimersi durante la storia naturale della malattia.

Il concetto di malattia reumatica o *reumatismo* risale alla storica visione ippocratica secondo la quale i reumatismi sono indotti da "cattivi umori". L'accumularsi dei "cattivi umori" genera il danno nelle articolazioni e coinvolge le strutture anatomiche correlate. Queste sono i tendini, le guaine tendinee, ossa, muscoli, legamenti, le inserzioni tendinee o legamentose. Il sintomo dominante è il dolore, variamente localizzato e a diversa intensità. Il termine "reumatismo" deriva dal greco antico e ha il significato di "scorrimento" o di "flusso" e descrive proprio la ten-

denza/evoluzione dei sintomi a interessare le diverse parti del corpo. È un dolore che si sposta, che "scorre" nel corpo. Ma reumatismo è anche un termine che ha una qualche ambiguità di lettura, soprattutto nel linguaggio comune, colloquiale, e anche nella stessa evoluzione storica della diagnostica clinica.

Viene associato a non meno di 200 diverse forme morbose tra loro ben differenziate per causa, andamento clinico, lesioni anatomiche indotte. Le varie patologie si caratterizzano, pur con diversità non secondarie nel corso della storia naturale di ogni fenomeno morboso, per il coinvolgimento prevalente del tessuto connettivo.

Essendo però il termine "reumatismo" diffuso nel linguaggio comune, in ambito medico il suo impiego non ha più un significato dirimente di patologie ben definite o specifiche.

È necessario quindi ricorrere a un approccio talora complesso per una precisa diagnosi e una corretta definizione nosologica, sia per un'adeguata finalità descrittiva sia per le ovvie implicazioni terapeutiche.

L'inquadramento nosologico dell'**artrite reumatoide** è un esempio delle difficoltà che portarono alla sua definizione. All'inizio del XIX secolo fu un studente di medicina francese, Augustin-Jacob Landre-Beauvais, che per primo descrisse in modo originale questa "nuova" malattia come un'entità separata, ma il contributo sostanziale lo si deve ad Alfred Baring Garrod (1819-1907) che coniò il termine "artrite reumatoide", sostanzialmente invariato da allora (1859). L'artrite reumatoide ha un'incidenza, in Italia, di circa 4 nuovi casi 10.000 persone/anno e si considerano oltre 400.000 malati.

Può colpire ogni età della vita, il sesso femminile è maggiormente interessato e l'età di insorgenza è fra i 25 -50 anni. Il tasso di incidenza, nel corso degli ultimi anni, sembra manifestarsi con un'età media all'esordio più alta, tra i 50 e 60 anni. L'artrite reumatoide colpisce tra lo 0,5 e l'1% degli adulti nel mondo sviluppato. Tra 5 e 50 individui su 100.000 sviluppano la malattia ogni anno ^[1]. Dati del 2010 indicano circa 49.000 decessi nel mondo ^[2].

Eziopatogenesi

L'eziopatogenesi dell'AR non è ancora del tutto conosciuta. Si considera valida l'ipotesi che inquadra la malattia come risultato di più fattori convergenti: la patologia si sviluppa quando un individuo geneticamente predisposto viene a contatto con un antigene (al momento non ancora conosciuto). Da questa interazione avrebbe inizio la serie di eventi che portano allo sviluppo del processo infiammatorio, inizialmente in fase acuta e poi verso la cronicizzazione. Affinchè la malattia si manifesti è necessario che predisposizione genetica, stimoli antigenici (probabilmente di varia natura) e sistema immunitario interagiscano in sinergia innescando la flogosi.

Gli elementi da includere sono in parte noti e acquisiti: prevalenza del sesso femminile, ruolo dell'antigene HLA-DR4 (B linfociti), ruolo di virus "lenti" e virus della mononucleosi infettiva, alterata produzione di anticorpi IgG, micoplasmi, traumi, fattori endocrini associati (gravidanza, uso di contraccettivi per os, ipotiroidismo, attività delle ghiandole surrenali). Gli studi di genetica, in particolare, hanno messo in luce una forte correlazione tra l'artrite reumatoide e

alcuni antigeni del sistema HLA. Tra i fattori ambientali e riguardanti lo stile di vita che hanno importanza nell'attivazione dei processi infiammatori, anche come elementi scatenanti, vanno considerati in modo particolare il fumo, condizioni persistenti di stress e obesità.

La patogenesi dell'AR è multifattoriale e sono stati numerosi i progressi sulle conoscenze sui meccanismi cellulari e molecolari alla base dell'evoluzione clinica e del relativo danno anatomico ^[3,4]. Per molto tempo la patogenesi in corso di AR si è basata sul ruolo attribuito ad un autoanticorpo, il fattore reumatoide [FR], riscontrabile in circa l'80-90% dei malati ^[5]. In buona sostanza il FR, in grado di formare immunocomplessi, attiva il sistema complementare e provoca il danno sul tessuto bersaglio.

Dopo un lungo periodo di ricerche, nel quale i progressi dell'Immunologia di base e clinica hanno assunto un ruolo fondamentale, ne è derivata una comprensione dei processi patogenetici molto più complessa, pur confermandosi l'ipotesi di fondo in base alla quale uno o più antigeni sconosciuti innescerebbero il processo infiammatorio in individui geneticamente predisposti.

La sede fondamentale della infiammazione nella AR è la membrana sinoviale, sottile strato di tessuto che riveste l'interno delle articolazioni. La membrana sinoviale è una lamina posta sul versante interno della cavità del ginocchio. Ha aspetto villiforme, e si estende su tutta la superficie interna della cavità articolare che non è rivestita dalla cartilagine articolare. Si considerano tre strati, dal più interno al più esterno: quello intimale (costituito da due tipi cellulari definiti sinoviociti), lo strato subintimale, nel quale si identificano fibre connettivali (connettivo lasso), ricco di vasi sanguigni (produzione di liquido sinoviale), e uno strato subsinoviale ancora più ricco di vasi sanguigni.

Le cellule del sistema immunitario circolanti nel sangue si spostano nella membrana sinoviale e rilasciano varie sostanze chimiche che causano il dolore, il gonfiore e danno luogo al danno della cartilagine articolare. Quindi la membrana sinoviale è la sede principale dove si manifesta l'infiammazione. Nel processo infiammatorio si riconoscono più strati conseguenti ai processi di ipertrofia e iperplasia. Lo stra-

to che si “fonde” con la capsula articolare in corso di AR viene infiltrato da un insieme di cellule della risposta immunitaria (linfociti B e T, plasmacellule, macrofagi, cellule natural killer, mastociti e cellule dendritiche).

La sinovia diventa un tessuto altamente infiammato, che ha carattere di aggressività e tende ad invadere l'ambiente circostante: in pratica si genera il così detto panno sinoviale, con marcati caratteri di neoangiogenesi, erosione cartilaginea e coinvolgimento della struttura ossea subcondrale nella sede dell'articolazione coinvolta ^[6]. La sinovite si verifica quando leucociti infiltrano la membrana sinoviale. Cellule endoteliali esprimono varie molecole di adesione e attivano l'ingresso di varie cellule. Con la stimolazione dei linfociti T si osserva la secrezione di due importanti citochine IL-2 e INF γ . Le cellule T stimolate a loro volta inducono l'attivazione dei macrofagi, cellule B, fibroblasti e osteoclasti. In questo network delle cellule infiltranti si identificano, oltre all'INF γ , varie citochine pro-infiammatorie: tumor necrosis factor (TNF α), interleuchina IL-1, IL-6, IL-8, IL-15, IL-17 che, oltre ad amplificare la risposta infiammatoria, ne consentono la persistenza ^[7].

Il TNF α ha un ruolo fondamentale nel network citochinico e nell'insieme delle interazioni che stabilizzano lo stato infiammatorio. L'evoluzione del processo infiammatorio trasforma la cartilagine in una struttura fibrosa che causa l'anchilosi dell'articolazione. Altre citochine proinfiammatorie partecipano al danno articolare. L'osso può essere attaccato dagli stessi panni della sinovia infiammata che, con una barriera cartilaginea ormai danneggiata, riversano all'interno dell'osso i mediatori dell'infiammazione con il manifestarsi di necrosi ischemica.

Il dolore, in questa fase, è in grado di limitare sensibilmente la mobilità dell'articolazione e si associano i primi fenomeni di osteoporosi. Il danno articolare compromette il movimento, e nel tempo il dolore scema, ma ormai l'articolazione nel suo insieme diventa fissa, immobile e acquisisce una deformazione clinicamente tipica. Il risultato finale è una poliartrite cronica. Il danno osseo vede coinvolto in modo particolare il ruolo degli osteoclasti. Nelle lesioni scheletriche il danno deriva da uno squilibrio fra i processi di riassorbimento e quello di neoformazione ossea. Pre-

valendo la risposta ad indirizzo “osteoclastico” (con riassorbimento osseo), gli osteoblasti (cellule deputate alla ricostruzione ossea) vengono ipostimolati e si formano le caratteristiche erosioni che sono un tipico aspetto dell'AR. È la stessa flogosi della membrana sinoviale che, stimolando l'attività osteoclastica, inibisce i processi di neoformazione ossea.

Ruolo delle citochine nell'artrite reumatoide. In condizioni di salute nel nostro organismo esiste un buon equilibrio fra le citochine che favoriscono l'infiammazione (TNF α , IL-1, IL-6, IL-8, INF γ etc) e quelle che vengono considerate anti-infiammatorie (IL-4, IL-10; TGF β , etc.). Macrofagi e linfociti T attivati spostano l'equilibrio a favore di una risposta pro-infiammatoria. In AR un particolare rilievo ha assunto proprio il TNF α , una citochina che è prodotta da numerosi tipi di cellule immunitarie.

Un'altra citochina importante in AR è IL-6. Questa molecola altera la risposte sia nel sistema immunitario innato sia acquisito e ha implicazioni nelle forme sistemiche della patologia. È noto che livelli sierici di IL-6 correlano con l'andamento di attività di malattia ^[8]. L'interleuchina 17 (IL-17) è un'altra citochina, implicata nella regolazione della risposta immunitaria. Favorisce i processi infiammatori, agendo di concerto con TNF α e IL-1. Assume un significato patogenetico soprattutto nella psoriasi.

Il fattore reumatoide (FR). Il FR è un autoanticorpo diretto in genere verso la frazione Fc di una molecola di IgG. FR e IgG danno luogo alla formazione di immunocomplessi. Il FR è presente in varie situazioni patologiche e in corso di malattie infettive. Inoltre è stato riscontrato in circa il 15% dei soggetti adulti anziani. La positività del FR non implica diagnosi certa di AR così come, al contrario, un rilievo negativo non consente di escluderla. Il suo significato è comunque rilevante in sede di diagnosi e di prognosi, anche in relazione alla concentrazione sierica.

Anticorpi anti peptide citrullinato ciclico [CCP]. La citrullinazione è un processo post-traduzionale nel quale i residui di arginina di una proteina vengono sostituiti da un amminoacido atipico, la citrullina. Nell'AR si formano anticorpi rivolti contro le proteine che hanno subito il processo di citrullinazione. La citrullinazione è un processo fisiologico importante per la degradazione delle proteine intracellulari du-

rante l'apoptosi. Gli anticorpi anti-proteine/peptidi citrullinati (ACPA) possiedono specificità superiore a quella del FR, e una sensibilità sovrapponibile. Diversi studi hanno dimostrato che gli ACPA sono riscontrabili nei sieri anche anni prima della manifestazione clinica di AR. La loro presenza è associata con un decorso più grave della malattia. Proteine citrullinate si trovano nella sinovia di AR, mentre non sono presenti nell'individuo sano.

La clinica

L'esordio della malattia è variabile, ma di solito con andamento insidioso e graduale. Gli elementi caratteristici sono il dolore, la comparsa di tumefazione e la comparsa di rigidità. L'artrite ha un coinvolgimento poliarticolare simmetrico, con andamento aggiuntivo e centripeto. Nella maggior parte dei casi sono interessate le articolazioni delle mani, interfalangee prossimali (IFP) e metacarpofalangee (MCF) e i polsi.

Segue, come frequenza, l'interessamento delle metatarsofalangee (MTF) e IFP dei piedi, ginocchia, caviglie. In un certo numero di pazienti, oltre al quadro poliartritico, si osservano sin dall'inizio sintomi a carattere sistemico: anemia, mialgie, febbre, astenia, perdita di peso. Nell'AR la storia naturale tende a coinvolgere nuove articolazioni senza miglioramento clinico o risoluzione di quelle originalmente interessate. Fenomeni erosivi definiscono in modo caratteristico l'AR: si sviluppano rapidamente nelle fasi precoci e progrediscono nel tempo. L'attuale classificazione dell'artrite reumatoide si basa sui criteri ACR/EULAR^[9].

Sebbene il quadro clinico dell'AR sia caratterizzato da varie manifestazioni articolari, esiste un'alta prevalenza nel coinvolgimento extra articolare: fenomeni vasculitici interessano i vasi di piccolo calibro, può associarsi un danno renale (con proteinuria), a livello polmonare si può osservare una fibrosi e nel corso del tempo instaurarsi un'amiloidosi (di solito maggior responsabile del danno renale).

Un aspetto caratteristico nel quadro dell'AR sono i noduli reumatoidi. I noduli reumatoidi (presenti in circa il 20% dei malati) sembrano correlati a fenomeni vasculitici e si localizzano di solito in corri-

spondenza delle prominenze ossee o juxta-articolari. Talora asintomatici, possono favorire una lesione con frattura se dislocati lungo il decorso dei tendini. Assai di rado si localizzano in altre sedi (polmone, sclere, cuore, corde vocali).

Un importante progresso sull'inquadramento dell'AR è consistito in un nuovo approccio alla storia naturale del processo morboso, nell'assunto che non è importante solo arrivare ad una diagnosi corretta nel più breve tempo possibile, ma è prioritario arrivare a una formulazione tempestiva per un'adeguata prognosi, sostanzialmente individuando i fattori prognostici negativi, quelli associati a una maggiore probabilità di persistenza dell'artrite, di progressione radiografica e di sviluppo di disabilità.

Si fa dunque riferimento a *early arthritis*, che identifica le forme di artrite in fase iniziale (entro 6 mesi dalla comparsa dei primi sintomi). In questo periodo la risposta ai farmaci è migliore e più efficace. Può rallentare la velocità di progressione con persistenza del risultato nel tempo. Si tratta di intervenire quando il processo infiammatorio non ha provocato una lesione irreversibile nelle articolazioni. Per facilitare l'individuazione dei pazienti con "early arthritis" sono state codificate alcune semplici regole che vengono definite red flags [bandiere rosse].

In buona sostanza si devono considerare la presenza di infiammazione (sinovite), dolore e tumefazione in una o più articolazioni, rigidità mattutina al risveglio maggiore di 30 minuti, dolore evocato dalla palpazione delle articolazioni metacarpo-falangee (mani) e metatarso-falangee (piedi): "segno della gronda". Questi segni devono indirizzare il paziente presso centri specialistici, di solito in ambito reumatologico, per le ulteriori analisi e indagini strumentali.

Il medico di famiglia è in condizioni di sospettare un'artrite reumatoide in fase iniziale, e può quindi inviare il proprio assistito in un centro specialistico (o presso specialista reumatologo/immunologo clinico) per completare l'iter diagnostico ed escludere altre patologie reumatiche. Oltre ai già citati punti di red flags si provvederà al dosaggio del fattore reumatoide e degli anticorpi anti-citrullina, utilizzando le tecniche di imaging opportune (ecografia e radiografia), in particolare per mettere in evidenza eventuali erosioni

ossee. La diagnosi precoce permette di utilizzare una “finestra di opportunità”, grazie alla quale gli approcci terapeutici concordati possono migliorare in modo consistente la prognosi e ridurre l’entità del danno (invalidità), anche con beneficio economico per il servizio sanitario.

La terapia

Grazie alle conoscenze sulla patogenesi del danno biologico in corso di artrite reumatoide sono state sviluppate nuove strategie terapeutiche ^[10], con lo scopo base di attuare un trattamento precoce all’esordio (early arthritis clinica). La strategia prevede un trattamento intensivo con stretto monitoraggio (tight control): si deve raggiungere la remissione o uno stato di bassa attività di malattia (**treat-to-target**). Per questo scopo vengono utilizzati i farmaci rivolti verso bersagli molecolari specifici (i così detti “farmaci biologici”), che hanno modificato in modo sostanziale la qualità di vita dei soggetti con AR e la speranza di vita.

Ruolo fondamentale nella terapia hanno i farmaci DMARDS [Disease modifying antirheumatic drugs]:

essi includono i biologic DMARDS (bDMARDS) e i targeted synthetic DMARDS (tsDMARDS). I bDMARDS includono anticorpi monoclonali e altre molecole che bloccano le citochine infiammatorie o controllano gruppi di cellule che sono implicate nella patogenesi. Sono identificati in rapporto al target che devono colpire.

Si ricordano gli inibitori del Tumor necrosis factor inhibitors (TNFi) [adalimumab (ADA), certolizumab (CZP), etanercept (ETN), golimumab (GOL) and infliximab (IFX)], e altri inibitori non rivolti a TNF, i non-TNFi biologic agents come abatacept (ABA; a cytotoxic T lymphocyte antigen 4 [T-cell co-stimulation inhibitor]), anakinra (ANK; anti-interleukin-1 receptor blocker), rituximab (RTX; anti-CD20), tocilizumab (TCZ; anti-interleukin-6 receptor [IL-6R] blocker); IL-6R inibitor (esarilumab).

Nuovi farmaci hanno arricchito il parco dei prodotti per combattere AR: sono gli inibitori di Janus kinasi (JAKs), un importante enzima nell’ambito del network intracitoplasmatico (un inibitore somministrabile per via orale [JAK inhibitor tofacitinib (TOF)] è il baricitinib).

Bibliografia

1. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010; 76: 1094-108.
2. Lozano R, M Naghavi M, Foreman K, et al, Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010, *Lancet*, 2012; vol. 380: 2095-12.
3. Fox DA, Gizinski A, Morgan R, et al. Cell-cell interactions in rheumatoid arthritis synovium. *Rheum Dis Clin North Am* 2010; 36: 311-23 7.
4. Gierut A, Perlman H, Pope RM. Innate immunity and rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2010; 36: 271-96.
5. Tighe H, Carson DA. Rheumatoid factor. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge C, editors. *Kelley’s textbook of rheumatology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company 2001; 151-56.
6. Lundy SK, Sarkar S, Tesmer LA, et al. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. T lymphocytes. *Arthritis Res Ther* 2007; 9: 202.
7. Fox DA, Gizinski A, Morgan R, et al. Cell-cell interactions in rheumatoid arthritis synovium. *Rheum Dis Clin North Am* 2010; 36: 311-23.
8. Madhok R, et al. *Ann Rheum Dis* 1993;52:232-4.
9. Aletaha D, et al. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1580-88.
10. Smolen JS et al EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update *Ann Rheum Dis* 2017;0:1-18.

B

FROM BENCH TO BEDSIDE

I BENEFICI CLINICI DELLA RICERCA: SELEZIONE DALLA LETTERATURA SCIENTIFICA

a cura di Maria Giuditta Valorani



A TUTTE LE ETÀ CONSIGLIATI 150 MINUTI A SETTIMANA DI ATTIVITÀ FISICA

<https://www.bmj.com/content/bmj/365/bmj.12323.full.pdf>

Un interessante studio effettuato da un gruppo di ricercatori dell'Università di Cambridge, diretto dal prof. Soren Brage, ha valutato il rapporto tra attività fisica e longevità in uomini e donne di mezza età ed anziani. In questo studio pubblicato su la importante rivista internazionale, *British Medical Journal*, sono state seguite persone tra i 40 e i 79 anni, per 12 anni e mezzo, al fine di valutare gli effetti dell'attività fisica su la salute.

I risultati ottenuti da questo studio hanno messo in evidenza che il passaggio dalla vita sedentaria ad un'attività di circa 150 minuti settimanali, ha ridotto del 29% il rischio di morte per cause cardiovascolari e dell'11% quello per cancro. In generale, a livello della popolazione, i ricercatori hanno calcolato che almeno 150 minuti a settimana di attività fisica, ad intensità moderata (che è inoltre il livello minimo di esercizio fisico raccomandato dall'*Organizzazione Mondiale della Sanità*), potrebbero in generale prevenire il 46% dei decessi associati all'inattività fisica.

Fino ad oggi la maggior parte delle ricerche si era soffermata sull'efficacia dell'attività fisica in alcuni momenti della vita degli individui, senza valutarne l'impatto negli anni, mentre in questo studio, dove sono stati reclutati 14.599 partecipanti, sono stati seguiti per otto anni i livelli di attività di uomini e donne e stabilito che l'esercizio fisico riduce il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari ed anche di alcuni tumori.

I ricercatori, dopo i primi otto anni hanno iniziato a monitorare la mortalità ed hanno continuato in media per 12 anni e mezzo e durante questo periodo di tempo, sono deceduti 3.148 partecipanti, di cui 950 per malattie cardiovascolari e 1.091 per cancro. E' stata quindi misurata l'attività fisica complessiva svolta dai partecipanti, prendendo in considerazione il lavoro e il tempo libero, in termini di energia spesa per chilogrammo di peso corporeo.

Quindi si è osservato che il passaggio da una vita sedentaria ad un'attività fisica moderata, appunto almeno per 150 minuti a settimana, era associato ad una

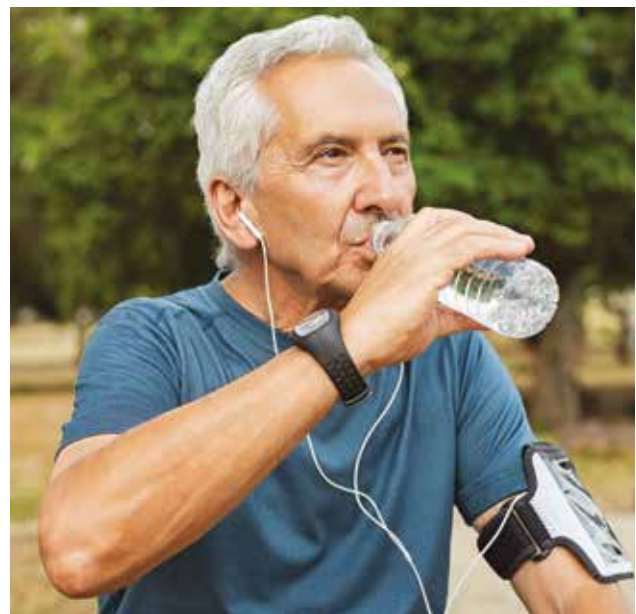
riduzione del rischio di morte: per qualunque causa del 24%, di morte per malattie cardiovascolari del 29% e dell'11% di morte per cancro.

In generale si è potuto osservare che tutti i partecipanti avevano beneficiato dell'esercizio fisico, anche coloro che, prima dello studio soffrivano di una condizione cronica grave, come malattie cardiache o cancro.

Quindi lo studio ha messo in evidenza che la riduzione del rischio di morte è associata all'aumento dell'attività fisica, indipendentemente dai livelli di attività pregressi e persino dal peggioramento di altri fattori di rischio come la dieta, il peso corporeo, l'anamnesi, la pressione arteriosa e i livelli di colesterolo nel corso degli anni. Nel particolare lo studio ha evidenziato che le persone che hanno raggiunto livelli di attività medi durante lo studio avevano il 38% di probabilità in meno di morire rispetto ai sedentari, ed il rischio era ridotto del 42% in caso di alti livelli di esercizio.

CORRETTA IDRATAZIONE ELEMENTO FONDAMENTALE PER TUTTO L'ORGANISMO

<https://www.sanpellegrino-corporate.it/it/consensus-paper-benessere-organismo-123>



Una corretta idratazione è fondamentale per il nostro organismo, e ne ha infatti bisogno il cervello, riduce il senso di fatica e aiuta la concentrazione. Al-

cuni disturbi come lo stress, irritabilità, stanchezza, mal di testa e incapacità di concentrarsi sono sintomi del cosiddetto “*post-vacation blues*”, anche noto come “*sindrome da rientro*”. Un disturbo che sopraggiunge quando il corpo e la mente, finite le vacanze, faticano a ritornare ai ritmi della vita di tutti i giorni.

Fra i tanti consigli degli esperti c'è quello di una corretta idratazione. L'acqua infatti rappresenta il 75% della massa cerebrale ed esistono delle chiare associazioni tra idratazione e performance cognitive. La dott.ssa Elisabetta Bernardi, biologa specialista in Scienza dell'Alimentazione e membro dell'Osservatorio *Sanpellegrino*, afferma che: “I risultati di un recente studio indicano che anche una moderata disidratazione ha effetti negativi sul vigore, sulla memoria a breve termine e sull'attenzione.

La reidratazione nei soggetti della ricerca ha dimostrato infatti un miglioramento nella sensazione di fatica, dei disturbi dell'umore, della memoria, dell'attenzione e della reazione agli stimoli”.

Inoltre, la dott.ssa Bernardi afferma: “L'acqua, oltre ad essere essa stessa un nutriente, apporta al corpo anche altri elementi preziosi, come per esempio il magnesio. Scegliere acque ricche di questo micronutriente può aiutare l'organismo a ritrovare il proprio equilibrio psichico ed emotivo, specialmente quando i disturbi dell'umore diventano più frequenti. Il magnesio ricopre infatti un ruolo importante per la regolazione dell'umore e dei livelli di stress. Una buona abitudine è dunque, quella di bere almeno 8 bicchieri d'acqua al giorno e concedersi spesso delle pause di idratazione”.

Oltre ad una corretta idratazione, seguire una sana alimentazione è un altro aspetto da tenere in considerazione, per ritrovare il proprio benessere psico-fisico. Durante le vacanze estive non viene spesso prestata la giusta attenzione a cosa si mangia e a risentirne è proprio l'organismo. “Sono molteplici gli elementi che possono aiutarci in questo senso: ad esempio l'acido folico, presente principalmente nelle verdure verdi, nella frutta, nei legumi, aiuta a ridurre il rischio di depressione; la Vitamina B e l'Omega 3, contenuti soprattutto nel pesce, possono invece prevenire l'insorgere di disturbi dell'umore”.

“Un recente studio, continua l'esperta, ha dimostrato che l'acqua ha anche un ruolo essenziale per la

perdita di peso, sia perché facilita il raggiungimento del senso di sazietà, sia perché stimola il consumo delle calorie per la produzione di energia. Inoltre, quando siamo disidratati ed abbiamo sete possiamo scambiare questa sensazione con quella di fame, e quindi mangiare anche quando in realtà sarebbe sufficiente bere un bicchiere d'acqua”.

Per arrivare a queste conclusioni i ricercatori hanno messo a confronto due gruppi di persone che, per tre mesi, hanno seguito una dieta con lo stesso apporto calorico. Il risultato è stato che: “Chi aveva l'abitudine di anticipare il pasto con due bicchieri di acqua è dimagrito due kg in più, che tradotto in percentuale, sottolinea la dott.ssa Bernardi, è circa il 44% del totale. Una buona abitudine è quella di non aspettare lo stimolo della sete, che di solito arriva “troppo tardi”, quando la perdita di acqua supera lo 0,5% del peso del corpo, ma di bere costantemente lungo l'intero arco della giornata. Dunque, una corretta idratazione, conclude la dottoressa, risulta ancora una volta un elemento fondamentale per tutto l'organismo”.

Dall'Osservatorio della *Sanpellegrino* viene anche pubblicato il primo Consensus Paper, un documento completo su la corretta idratazione che svela i segreti dell'acqua minerale e i benefici legati al benessere dal titolo: “Idratazione per benessere dell'organismo”: <https://www.sanpellegrino-corporate.it/files//Consensus%20Paper.pdf>

“Una corretta idratazione è infatti fondamentale per il naturale svolgimento delle reazioni biochimiche e dei processi fisiologici che assicurano la vita. L'acqua è coinvolta in una serie di funzioni fondamentali che vanno dal trasporto dei nutrienti, alla regolazione del bilancio energetico, oltre a svolgere una funzione detossificante e di regolazione della temperatura corporea e dell'equilibrio idrico”.

UNA STIMOLAZIONE DELL'ORECCHIO RIDUCE I SINTOMI DEL MORBO DI PARKINSON

[https://www.prd-journal.com/article/S1353-8020\(19\)30252-4/pdf](https://www.prd-journal.com/article/S1353-8020(19)30252-4/pdf)

Disponibili i primi risultati di un trial clinico pilota effettuato su 47 pazienti, condotto presso l'Università del Kent e di recente pubblicazione nella rivista *Par-*

kinsonism & Related Disorders. Lo studio ha messo in evidenza che una stimolazione dell'orecchio, con un sistema chiamato "stimolazione vestibolare calorica", già in uso clinico per la diagnosi di vari disturbi come le vertigini, migliora la gestione del morbo di *Parkinson*, riducendone i sintomi sia motori che mentali, come la capacità decisionale, l'umore, la memoria, il livello di attenzione e il sonno.



Diretto dal prof. David Wilkinson lo studio apre a nuove possibilità terapeutiche ed i risultati sono particolarmente incoraggianti, anche perché l'effetto positivo della stimolazione vestibolare si estende alla sfera non motoria, ai problemi che accompagnano la malattia, che è poi l'ambito meno trattato e con le conseguenze più negative nella vita di tutti i giorni.

La "stimolazione vestibolare calorica", che in genere si effettua irrigando l'orecchio con una certa quantità di acqua a una data temperatura, è una tecnica non invasiva e già in uso per i problemi che riguardano l'organo dell'equilibrio.

In questo studio i pazienti con *Parkinson* sono stati sottoposti a due cicli quotidiani di stimolazione per due mesi, servendosi di un apparecchio portatile facile da usare direttamente a casa.

Dopo i due mesi di trattamento e almeno per le 5 settimane successive i pazienti hanno riferito miglioramenti, sia nelle capacità motorie che cognitive, con un globale miglioramento dell'autonomia nelle attività quotidiane. Gli esperti infine comunicano che, i risultati ottenuti in questo trial clinico pilota, andranno confermati su una casistica più ampia di pazienti.

DEDICATA ALLA DEPRESSIONE LA GIORNATA MONDIALE DELLA SALUTE DELL'OMS

<https://www.who.int/campaigns/world-health-day/2017/en/>

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha deciso di dedicare al tema della depressione la Giornata mondiale della salute (*World Health Day*) per l'anno 2019. La depressione è una malattia che può colpire chiunque, ma che può essere prevenuta e trattata. Slogan della campagna è: "Depressione: parliamone". L'obiettivo è far sì che sempre più persone chiedano e ricevano aiuto. Una sua migliore comprensione, su come possa essere prevenuta e trattata, può infatti aiutare a ridurre lo stigma che circonda i malati. La depressione colpisce persone di tutte le età e, nei casi peggiori, può condurre al suicidio, che è la seconda causa di morte tra le persone con 15 e 29 anni. Fattore fondamentale per il recupero è parlarne, anche per rompere il pregiudizio. Lo disapprovazione sociale che circonda le malattie mentali, depressione inclusa, rimane una barriera che impedisce, alle persone che ne soffrono di tutto il mondo, di cercare aiuto.

Nel mondo oggi oltre 300 milioni di persone vivono in uno stato depressivo, con un aumento del 18% rispetto al decennio 2005-2015, come segnalato nel *Depression and Other Common Mental Disorders*, documento presentato nel 2017 dall'OMS in materia: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2_eng.pdf;jsessionid=9B4A59AC7B2C36A0F8C62218E469F4A8?sequence=1

"Questi nuovi dati devono servire a tutti i Paesi per ripensare il loro approccio alla malattia mentale e per affrontarla con l'urgenza che necessita", spiega la dott.ssa Margaret Chan, segretario generale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Proprio per questo la prima mossa, secondo l'OMS, dovrà essere quella di superare pregiudizi e discriminazioni per portare le persone con depressione a parlare del problema, che sottolinea il prof. Shekhar Saxena, direttore del Dipartimento per le malattie mentali e abuso di sostanze dell'OMS, "a volte è proprio il primo passo verso le cure e la guarigione".

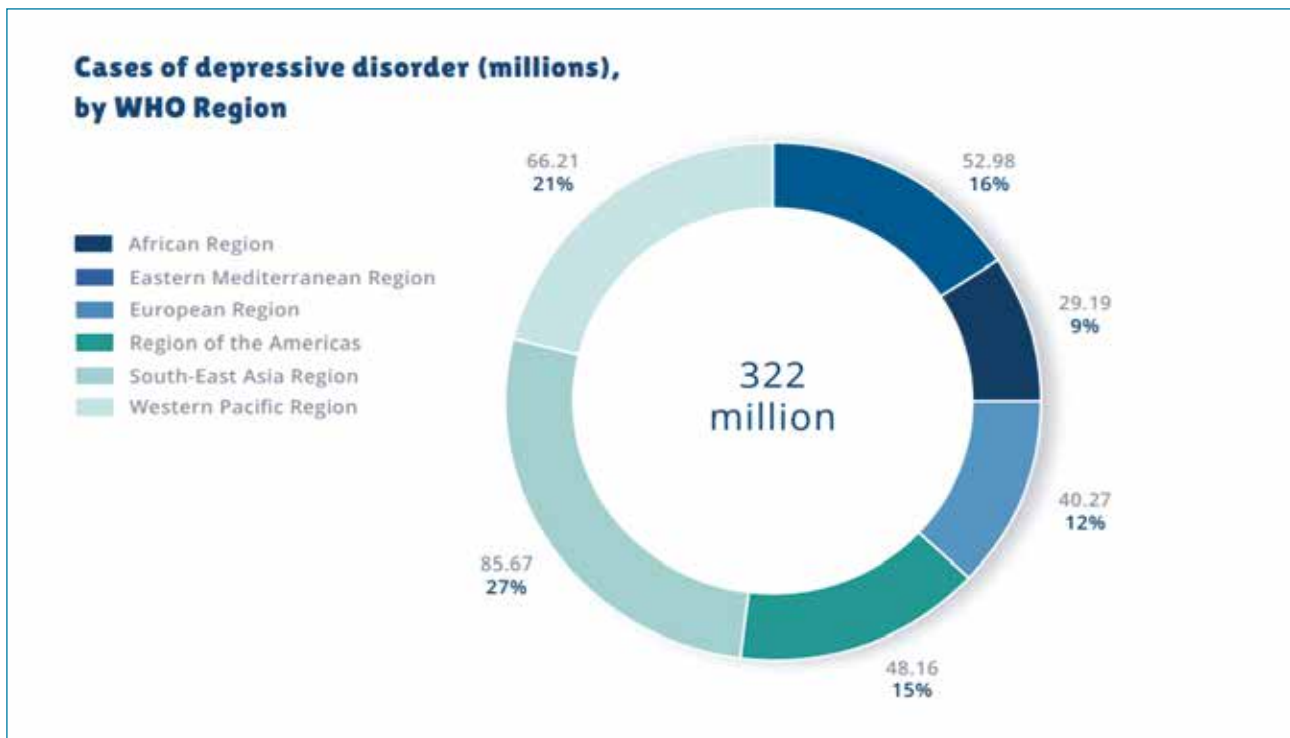


Figura da pagina 8 del documento OMS 2017.2: *Depression and Other Common Mental Disorders*.

NUOVO REPORT DEL MINISTERO SULLA SICUREZZA ALIMENTARE: PESTICIDI NELLO 0,9% DEGLI ALIMENTI CONTROLLATI

http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2873_allegato.pdf

Un report del Ministero della Salute: “*Controllo ufficiale sui residui di prodotti fitosanitari negli alimenti, risultati in Italia per l’anno 2017*“, che contiene le elaborazioni relative ai risultati dei controlli dei residui di pesticidi in alimenti per l’anno 2017, sull’ortofrutta, sui cereali, su alcuni prodotti trasformati, quali olio e vino e su altri prodotti, effettuato su circa 11.500 campioni di alimenti analizzati, rileva che di questi soltanto 109 nel 2017 sono risultati superiori ai limiti massimi consentiti dalla normativa vigente, con una percentuale di irregolarità pari allo 0.9%.

I risultati complessivi nazionali indicano inoltre un livello di protezione del consumatore adeguato e le irregolarità (0.9%), sono al di sotto della media europea (2.5%).

Il report contiene inoltre, le elaborazioni riguardanti i *baby food*, quelle relative ad altri prodotti trasformati (di frutta, ortaggi, cereali, le spezie, i semi, etc), i risultati del piano coordinato comunitario sia a livello nazionale che a livello regionale, i risultati sui prodotti di origine biologica e su alcuni alimenti di origine animale.

I campionamenti sono stati effettuati sia sul territorio nazionale dalle Autorità sanitarie locali e all’importazione dagli uffici periferici del Ministero della Salute. I *baby food*, che sono stati campionati secondo le indicazioni più recenti, al fine di garantire una maggiore tutela anche delle fasce più vulnerabili della popolazione, quali i bambini, sono risultati rispettare tutti i limiti massimi di residui anche perché non sono stati riscontrati residui di pesticidi.

Come i *baby food*, anche l’olio e il vino sono risultati non presentare irregolarità, mentre nei cereali e negli altri prodotti, la percentuale d’irregolarità è risultata inoltre essere diminuita rispetto all’anno precedente.



NUOVO PROGETTO DI SENSIBILIZZAZIONE SUL TEMA DELL'OBESITÀ: "OBE CITY"

<http://www.sg-company.it/parte-obecity-un-progetto-di-sensibilizzazione-sul-tema-dellobesita/>

Una società di comunicazione integrata *Sharing Growth (SG) Company* ha ideato l'interessante Progetto "ObeCity", per sensibilizzare l'opinione pubblica sul tema dell'obesità e promuovere la prevenzione e l'adozione di corretti stili di vita, divulgando utili informazioni.

"ObeCity" nasce dalla fusione delle parole *obesità* e *city*, l'incontro tra un problema e un luogo, la propria città, al fine di aiutare le persone a risolvere un loro problema di obesità, cominciando dalla prevenzione. Questo Progetto prevede un *roadshow* per l'Italia e la stesura di una guida al problema obesità.

Tutto questo sarà reso possibile attraverso le iniziative che caratterizzano il Progetto. In particolare, l'organizzazione di *roadshow* nelle principali piazze italiane e la redazione / condivisione di una "Guida per conoscere, prevenire e combattere l'obesità", che sarà realizzata da un *Advisory Board*, composto da 10 esperti del mondo scientifico, della nutrizione e della comunicazione, presieduto da Michele Carruba, Presidente del Centro di Studi e Ricerche sull'Obesità dell'Università degli Studi di Milano.

Il dott. Davide Verdesca, *Chairman & CEO di SG Company* afferma: "Con *ObeCity* vogliamo contribuire attivamente alla lotta contro l'obesità portando l'attenzione su una malattia che necessita di maggior eco mediatica e più consapevolezza da parte della cittadinanza. Attraverso il format *ObeCity* si manifesta il nostro costante impegno nella creazione di valore, un obiettivo che in *SG Company* rinnoviamo ogni giorno e che ci permette di riunire i più autorevoli esperti di ogni settore specifico, portando il loro know how all'intera comunità. *SG*, del resto, è l'acronimo di *Sharing Growth* ed è per questo che *ObeCity* si colloca in una precisa area di *Communication Shared Value*".

Presidente dell'*Advisory Board*, dott. Michele Carruba spiega: "I dati dell'obesità devono far riflettere. Sono 25 milioni gli italiani in sovrappeso, 6 milioni gli obesi (+10% rispetto al 2001).

1 bambino su 4 è in sovrappeso, 1 su 8 è obeso. Molte persone, inoltre, non hanno la giusta percezione del proprio peso. L'obesità è una malattia che si può e si deve combattere, ma va adeguatamente comunicata. È con questo intento che l'*Advisory Board* stilerà una guida per creare una migliore/maggiore percezione del problema e finalizzata a sensibilizzare la popolazione su corretti stili di vita, sana alimentazione, importanza dell'attività fisica e giuste attenzioni da adottare ogni giorno.

Sarà un lavoro sinergico che consentirà a ognuno dei componenti di portare un valore aggiunto, grazie alla propria esperienza clinica, scientifica e professionale di gestione della malattia". La guida al problema dell'obesità è stata presentata l'11 ottobre 2019 in occasione della giornata Mondiale dell'Obesità.

La prima tappa del *roadshow*, in occasione della giornata Europea dell'Obesità, si è tenuta a Catania, una delle città più colpite. Per l'occasione è stato allestito un villaggio, in Piazza Università, dove tutta la popolazione ha potuto ricevere materiale informativo sulla patologia e sui sani stili di vita da seguire, sul praticare sport, effettuare una visita gratuita per misurare il *BMI (Body Mass Index)*, testare la glicemia, provare la pressione arteriosa ed effettuare l'elettrocardiogramma, grazie alla presenza nel villaggio di diversi medici.

Ulteriori sponsor del Progetto “*ObeCity*” sono altre Aziende tra cui la *Medtronic*. Il, Presidente ed Amministratore delegato di *Medtronic Italia* durante una intervista ha affermato: “Abbiamo deciso di sostenere il Progetto *ObeCity* perché vogliamo dare il nostro contributo e migliorare la qualità della vita delle persone, favorendo abitudini e stili di vita più sani e virtuosi, in linea con la nostra Missione scritta nel

1960 dal nostro fondatore Earl Bakken, pioniere nella tecnologia medica le cui invenzioni hanno cambiato la vita di milioni di persone in tutto il mondo e scomparso pochi mesi fa all’età di 94 anni. Missione che promuove anche la responsabilità sociale d’azienda e intende prevenire l’impatto di tutte quelle malattie croniche che sempre più pesantemente affliggono le nostre comunità”.





COLLABORAZIONI

Hanno collaborato a questo numero

Mauro Bozzola

*Medico Chirurgo. Prof. Ordinario di Pediatria - Università Studi di Pavia
Docente presso Università Campus Bio-Medico di Roma
Specialista in Pediatria e Endocrinologia*

Francesco Leone

Medico Chirurgo. Specialista in Malattie Infettive

Giuseppe Luzi

*Medico chirurgo. Prof. Ass. di Medicina Interna - "La Sapienza" Univ. Roma
Specialista in Allergologia e Imm. Clinica, Malattie Infettive,
Oncologia e Medicina di Laboratorio*

Mario Pezzella

Chimico, già prof. Associato, Università degli studi "La Sapienza" di Roma

Vincenzo Russo

Medico Chirurgo. Specialista in Medicina Interna

Maria Giuditta Valorani

PhD, Research Associate, Queen Mary University of London - UK



UN TEAM DI SPECIALISTI A FIANCO DEL **VOSTRO PEDIATRA**

DIAGNOSTICA SPECIALISTICA PEDIATRICA

DIAGNOSTICA DI LABORATORIO

- ANALISI CLINICHE
(TUTTI I BAMBINI HANNO ACCESSO
PREFERENZIALE E BOX DEDICATO)

DIAGNOSTICA SPECIALISTICA

- ALLERGOLOGIA
- ANDROLOGIA
- BRONCOPNEUMOLOGIA
- CARDIOLOGIA
- DERMATOLOGIA

- DIETOLOGIA
- ENDOCRINOLOGIA/AUXOLOGIA
- GASTROENTEROLOGIA
- GINECOLOGIA DELL'ADOLESCENZA
- IMMUNOLOGIA CLINICA
- MEDICINA DELLO SPORT
- NEFROLOGIA
- NEUROPEDIATRIA PSICOLOGIA
CLINICA DELL'ETÀ EVOLUTIVA
- ODONTOIATRIA
- OFTALMOLOGIA

- ORTOPEDIA
- OTORINOLARINGOIATRIA
- UROLOGIA

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

- ECOGRAFIA
- RADIOLOGIA
- RMN
RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE
- TC - TOMOGRAFIA
COMPUTERIZZATA PEDIATRICA