



MATTIOLI 1885

ANNO IV - NUMERO 2/2009 ISSN 1970-8165

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

2/2009



**PREVENZIONE E CURA DELL'OBESITÀ INFANTILE:
STRATEGIE DI INTERVENTO**

LE MEDICINE COMPLEMENTARI IN PEDIATRIA

INFIAMMAZIONE CRONICA E FIBROSI CISTICA

LA SINDROME CATCH 22



PEDIATRIA ^{2/2009} PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

PRESIDENTE

Giuseppe Di Mauro

VICE PRESIDENTI

Sergio Bernasconi
Alessandro Fiocchi

CONSIGLIERI

Chiara Azzari
Giuseppe Banderali
Giacomo Biasucci
Alessandra Graziottin

SEGRETARIO

Susanna Esposito

TESORIERE

Nico Sciolla

REVISORI DEI CONTI

Lorenzo Mariniello
Leo Venturelli

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ

DIRETTORE RESPONSABILE

Guido Brusoni

DIRETTORE

Giuseppe Di Mauro

COMITATO EDITORIALE

Chiara Azzari
Giuseppe Di Mauro
Sergio Bernasconi
Giuseppe Banderali
Giacomo Biasucci
Susanna Esposito
Luigi Falco
Alessandro Fiocchi
Alessandra Graziottin
Nico Sciolla
Lorenzo Mariniello
Leo Venturelli

Registrazione Tribunale di Parma - N. 7/2005

Finito di stampare Giugno 2009

EDITORIALE

- 3 *G. Di Mauro*
Dal successo di Siena alle sfide per il 2009

APPROFONDIMENTI

- 7 *M.R. Licenziati, M. Tardi, R. De Falco, P. Siani*
Prevenzione e cura dell'obesità infantile: strategie di intervento
- 16 *M.E. Street, C. Sartori, C. Volta, S. Bernasconi*
Infiammazione cronica e fibrosi cistica: effetti sulla crescita, sensibilità insulinica e diabete, metabolismo osseo e funzionalità tiroidea
- 23 *T. Di Giampietro*
Le Medicine Complementari in Pediatria
- 29 *V. Donghi, M. Patricelli, G. Weber, G. Chiumello*
La sindrome CATCH 22. Rassegna della letteratura e descrizione di un caso clinico



MATTIOLI 1885

spa - Strada di Lodesana 649/sx,
Loc. Vaio - 43036 Fidenza (Parma)
tel 0524/892111
fax 0524/892006
www.mattioli1885.com

DIREZIONE GENERALE

Direttore Generale
Paolo Cioni
*Vicepresidente e
Direttore Scientifico*
Federico Cioni
*Vicepresidente e
Direttore Sviluppo*
Massimo Radaelli

DIREZIONE EDITORIALE

Editing
Valeria Ceci
Natalie Cerioli
Cecilia Mutti
Anna Scotti
Foreign Rights
Nausicaa Cerioli

MARKETING E PUBBLICITÀ

Marketing Manager
Luca Ranzato
Segreteria Marketing
Martine Brusini
Responsabile Distribuzione
Massimiliano Franzoni
Responsabile Area ECM
Simone Agnello

Norme per gli autori

1. Pediatria Preventiva & Sociale – Organo della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale è una rivista che pubblica, in lingua italiana o inglese, lavori scientifici originali inerenti il tema della Medicina Pediatrica, sotto l'aspetto della prevenzione e dell'impatto sociale.

2. I lavori debbono essere inviati in copia dattiloscritta o tramite e-mail alla Redazione della Rivista, e corredati di titolo del lavoro (in italiano e in inglese), di riassunto (in italiano e in inglese), parole chiave (nelle due lingue), didascalie delle tabelle e delle figure. Nella prima pagina devono comparire: il titolo, nome e cognome degli Autori per esteso e l'Istituto o Ente di appartenenza, il nome e il recapito telefonico e postale dell'Autore cui sono destinate le bozze e la corrispondenza, le parole chiave e il riassunto in italiano e in inglese. Nella seconda e successive il testo dell'articolo. La bibliografia e le didascalie di tabelle e figure devono essere in calce all'articolo. Le immagini e le tabelle devono essere fornite a parte su supporto cartaceo e su file. Ciascun lavoro nella sua esposizione deve seguire i seguenti criteri: 1) introduzione; 2) materiale e metodo; 3) risultati; 4) discussione e/o conclusione. Il testo non dovrebbe superare le 15 pagine dattiloscritte compresi iconografia, bibliografia e riassunto (una pagina corrisponde circa a 5.000 battute). Legenda di tabelle e figure a parte. Il riassunto e il summary (in lingua inglese) non devono superare le 250 parole ciascuno.

3. Gli articoli devono essere accompagnati da una richiesta di pubblicazione e dalla seguente dichiarazione firmata dagli autori: *"L'articolo non è stato inviato ad alcuna altra rivista, né è stato accettato altrove per la pubblicazione e il contenuto risulta conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca"*.

4. Gli Autori devono dichiarare se hanno ricevuto finanziamenti o se hanno in atto contratti o altre forme di finanziamento, personali o istituzionali, con Aziende i cui prodotti sono citati nel testo. Questa dichiara-

zione verrà trattata dal Direttore come una informazione riservata e non verrà inoltrata ai revisori. I lavori accettati verranno pubblicati con l'accompagnamento di una dichiarazione *ad hoc*, allo scopo di rendere nota la fonte e la natura del finanziamento.

5. Particolarmente curata dovrà essere la bibliografia che deve comprendere tutte, ed esclusivamente, le voci richiamate nel testo che devono essere numerate e riportate secondo l'ordine di citazione. Devono comparire i cognomi dei primi 6 autori; per i lavori con un numero superiore di autori il cognome dei primi 3 sarà seguito dalla dicitura "et al."; seguiranno nell'ordine: cognome dell'Autore ed iniziale del nome, titolo dell'articolo, titolo della Rivista secondo l'abbreviazione in uso e conforme ad Index medicus, l'anno, il volume, la pagina iniziale e quella finale con numeri abbreviati (per es.: 1023-5 oppure 1023-31). Non utilizzare carattere corsivo, grassetto, sottolineato o tutto maiuscolo.

Per articoli:

- You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980; 79: 311-4
- Goate AM, Haynes AR, Owen MJ, et al. Predisposing locus for Alzheimer's disease on line chromosome 21. *Lancet* 1989; 1: 352-5

Per libri:

- Taussig MJ. *Processes in pathology and microbiology*. Second Edition. Oxford: Blackwell, 1984

Per capitoli di libri o atti di Congressi:

- Kuritzke JF. Some epidemiologic features compatible with an infectious origin for multiple sclerosis. In Burdzy K, Kallos P eds. *Pathogenesis and etiology of demyelinating diseases*. Philadelphia: Saunders, 1974; 457-72

6. I riferimenti della bibliografia nel testo devono essere attuati con un numero arabo tra parentesi tonde non ad apice; quando gli autori devono essere citati nel testo, i loro nomi vanno riportati per esteso nel caso che non siano più di 2, altrimenti si ricorre do-

po il primo nome alla dizione: *et al.* seguiti dal corrispondente numero.

7. I dattiloscritti devono essere corredati (per facilitare la pubblicazione) da supporto elettronico che deve rispettare i seguenti programmi:

- su sistema operativo **Windows**: Word salvato in a) formato Word per Windows 8.0 o inferiori; b) formato Word Mac 5.1 o inferiori; c) formato Word Perfect 5.0
- su sistema operativo **Macintosh**: a) Word 5.1 o inferiori; b) Xpress 3.31; Xpress Passport 4.0 o inferiori

8. **Illustrazioni (supporto cartaceo)**: fotografie, disegni, grafici, diagrammi devono essere inviati in formato cartaceo con dimensioni minime di 10x15 cm (formato cartolina). Ogni fotografia va segnata a matita sul retro con numero progressivo, nome dell'autore principale e verso (alto e basso accompagnato da una freccia).

9. **Illustrazioni (supporto informatico)**: file allegato ad e-mail, dischetto o CD formattati PC o MAC. Per fotografie, disegni, grafici, diagrammi:

- risoluzione almeno 300 dpi, formato JPEG, Tiff, eps
- risoluzione almeno 800 dpi per il formato bmp

Le immagini vanno salvate come singolo file.

10. Gli Autori hanno diritto al file formato "pdf" del loro articolo pubblicato. Per eventuali altri ordini di estratti potranno contattare direttamente l'Editore, che fornirà informazioni e costi.

11. I lavori devono essere indirizzati a:
Redazione

**PEDIATRIA PREVENTIVA
& SOCIALE**

C/o MATTIOLI 1885 S.p.A.
Strada di Lodesana 649/sx, Loc. Vaio
43036 Fidenza (PR)
Tel. 0524/892111
Fax 0524/892006
E-mail: redazione@mattioli1885.com

Dal successo di Siena alle sfide per il 2009

G. Di Mauro



Il XXI Congresso Nazionale della SIPPS, che si è tenuto a Siena dal 30 maggio al 1 Giugno, è stato un grande successo e un importante evento culturale nell'ambito del mondo pediatrico!

I temi che sono stati trattati rispecchiano la mission della SIPPS, che ha nel suo DNA la presa di coscienza dei problemi che emergono nella nostra professione e nel "sociale" e l'impegno ad affrontarli e risolverli per aiutare i Pediatri ad adeguare la propria professione ai cambiamenti legati all'evolversi dei tempi.

Nel corso del Congresso sono state presentate le numerose iniziative intraprese durante il 2008 e quelle in cantiere per il 2009.

Innanzitutto, poiché siamo convinti che i bambini, gli adolescenti, i genitori, le famiglie nel loro insieme e l'intera società debbano essere sempre più ascoltati, il Consiglio Direttivo ha approvato un protocollo d'intesa con il MOIGE (Movimento Italiano Genitori), allo scopo di

favorire l'accessibilità e l'informazione sui servizi sanitari di fascia pediatrica, in modo da facilitare la ricerca, l'innovazione e lo sviluppo di nuovi servizi a tutela della salute dei bambini, da condurre azioni di indagine e monitoraggio dello scenario di riferimento e da promuovere campagne di sensibilizzazione. Il confronto costruttivo con i genitori è necessario e positivo per fondare un'alleanza che ha per obiettivo la buona salute dei nostri piccoli pazienti.

Sono orgoglioso di comunicarvi che dal 1° Gennaio 2009 la SIPPS è diventata ufficialmente provider, con la possibilità quindi di accreditare autonomamente i propri eventi e quelli di chi si rivolgerà a lei per avere l'accreditamento.

Inoltre, poiché oggi è sempre più opportuno definire e applicare linee guida e protocolli, il Direttivo SIPPS ha proposto all'interno della Società Italiana di Pediatria il coordinamento di due nuove Linee Guida: la prima, che riguarda l'Otite Media Acuta, sarà coordinata dal Prof. Nicola Principi e dalla Professoressa Paola Marchisio, verrà realizzata in collaborazione con SITIP, SIAIP, FIMP, SIOP e SIO e sarà presentata sicuramente a Novembre a Padova al Congresso Nazionale della Società Italiana di Pediatria.

La seconda, che riguarda l'Allergia

alle Proteine del Latte Vaccino, sarà coordinata dal Dott. Alessandro Fiocchi, Vicepresidente SIPPS, e realizzata in collaborazione con SIAIP, SIMRI, SINGEP. Essa sarà pronta e presentata nei primi mesi del 2010.

Inoltre la SIPPS partecipa alla stesura delle linee guida sulle polmoniti; l'iniziativa sarà coordinata dalla Prof. Susanna Esposito, Segretario SIPPS.

Nell'ambito della collaborazione con i paesi del sud del Mediterraneo, fin dallo scorso anno promossa dal direttivo SIPPS, vi informo che ormai è quasi completa la traduzione in francese della Guida da 0 a 6 anni, a cura della Collega tunisina Ayadi Imen, della Neonatologia dell'Università di Tunisi.

Sarà un'edizione compatibile con le necessità e le caratteristiche della situazione locale, diretta specificamente alle famiglie tunisine per rafforzare programmi di educazione sanitaria.

La nostra Società ha deciso di fornire il supporto tecnico/informatico per la realizzazione del libro in DVD e di procedere alla produzione in DVD di tutte le copie necessarie ai bisogni tunisini.

Per quanto riguarda le iniziative in campo sociale la SIPPS è stata chiamata a collaborare con il Ministero della Pubblica Istruzione. In-

fatti il Ministro Mariastella Gelmini ha istituito con proprio Decreto una Commissione Nazionale per la prevenzione del Disagio Adolescenziale, costituita da tecnici ed esperti altamente qualificati, con compiti di studio, analisi, proposte e consulenza tecnico scientifica per il Ministro. La Commissione, coordinata dal Collega Luca Bernardo, responsabile del gruppo di lavoro SIPPS sul "Bambino a rischio sociale", a cui la SIPPS partecipa con due rappresentanti, ha l'incarico di elaborare proposte che, in un quadro di iniziative nazionali, portino alla realizzazione di progetti rivolti a promuovere la prevenzione del disagio giovanile; come primo argomento e impegno per il 2009 è stata chiamata a proporre iniziative volte alla prevenzione del fenomeno bullismo. Anche nel Congresso di Siena è stata dedicata un'intera sessione a questo argomento, con l'intervento di diverse figure professionali, nella consapevolezza che solo la profonda conoscenza delle problematiche ci permette di rilevarle, intercettarle e di programmare i possibili interventi interagendo con la Famiglia, la Scuola e le Istituzioni preposte.

La collaborazione SIPPS-EDITEAM nel 2008 si è ancor più rafforzata con la produzione non solo di Libri ma di veri e propri strumenti per Pediatri e Genitori, lanciando una forte Campagna socio-sanitaria per la tutela dell'infanzia e dell'adolescenza. Tale collaborazione ha reso possibile di alzare il livello di attenzione sull'importante ruolo del Pediatra quale educatore dei Genitori per la crescita sicura e sana dei propri bambini. Alcuni obiettivi tematici del Progetto sono: riaffermare il ruolo chiave della figura del Pediatra quale riferimento sia per la famiglia che per le Istituzioni; sensibilizzare e

formare gli operatori sanitari ed i medici alla cultura della "comunicazione"; formare le figure che si occupano dell'infanzia ad identificare i segnali di disagio di famiglie e bambini; promuovere la diffusione del concetto di genitorialità; alzare il livello di attenzione sulle situazioni di disagio e sugli abusi.

Nel corso dell'ultimo anno Editeam, in collaborazione con SIPPS, ha pubblicato "Crescere in sicurezza e salute": è un libro prezioso per il suo taglio pratico, la chiarezza espositiva, la rilevanza degli argomenti trattati, per trasmettere ai genitori consigli appropriati per la crescita sicura e sana dei propri figli. Il Manuale rientra fra gli strumenti della Campagna socio-sanitaria "Bambini da amare, bambini da salvare".

Una delle più importanti finalità della campagna "Bambini da amare, bambini da salvare" è il concreto supporto ai genitori per la crescita sicura e sana dei propri figli attraverso l'intervento del Pediatra.

E proprio con questo obiettivo è stata concepita questa linea di opuscoli/Educational, che sono tratti e adattati dal volume integrale "Crescere in sicurezza e salute".

Probabilmente avete già ricevuto i primi due fascicoli degli Educational: "Affrontare le piccole urgenze" e "Igiene e Prevenzione".

"Mangiar Bene... Convieni" rappresenta un contributo della SIPPS nell'ambito della Campagna di educazione nutrizionale promossa ancora da Editeam: la pubblicazione infatti è uno strumento educativo utile ai progetti scolastici.

Un ruolo importante sta svolgendo anche il volume "Al Ristorante Arcobaleno... Vieni con noi a mangiare i colori" scritto da Giacomo Biasucci, Consigliere SIPPS, e Monica Ravasini.

Prodotto sempre su iniziativa con-

giunta SIPPS Editeam è "Informabimbi", il primo giornalino dedicato ai bambini per l'educazione alla salute.

Questa pubblicazione è stata accolta con vivo interesse dai Pediatri Italiani, che lo hanno distribuito ai propri assistiti. In essa vengono affrontati temi riguardanti la Nutrizione, il Sistema Immunitario e le Vaccinazioni con un linguaggio adeguato ai bambini e gradevole per i genitori. Nell'anno 2008 sono state diffuse 300.000 copie.

Abbiamo attuato anche sinergie con altre categorie professionali mediche a noi vicine: una di tali iniziative è, ad esempio, quella realizzata in collaborazione con Pediatri, Ginecologi e Medici di famiglia, che è stata presentata in anteprima a Siena. Si tratta della pubblicazione di una rivista indirizzata ai medici Italiani, alla Famiglia e alla Scuola: "Conoscere per Crescere". Conoscere per Crescere non è solo una Rivista, meglio definirla una strategia d'intervento finalizzata a salvaguardare il benessere della famiglia attraverso l'attività del Medico, alzare il livello di attenzione sui nuovi bisogni di salute nelle diverse epoche della vita e promuovere piattaforme di dialogo fra i medici di diverse specialità, a favore dei cittadini

La rivista sarà diffusa in 600.000 copie attraverso i Pediatri, i Ginecologi e i Medici di famiglia.

In una recente intervista fatta a Rita Levi Montalcini le è stato chiesto per l'ennesima volta quale fosse il segreto, non solo della sua longevità, ma anche dell'ottimo stato di salute di cui gode. Lei ha risposto che tutto è riconducibile ad una serie di fattori, ma sicuramente ha influito l'aver avuto un ottimo pediatra nei primi anni di vita.

Questa affermazione rappresenta una buona pubblicità per i pediatri,

ma sottolinea anche un importante impegno per la SIPPS: la prevenzione.

Il termine prevenzione è, forse, il più usato ed abusato nell'ambito medico scientifico e politico: della prevenzione tutti si riempiono la bocca, ma pochi sono quelli che realmente la realizzano e ancor meno quelli che la praticano.

Analizzando oggi le più importanti e frequenti cause di morte, ritroviamo al primo posto, con un'incidenza superiore al 40%, quella relativa a malattie cardiovascolari, seguita dalle malattie tumorali, quelle respiratorie, ect... Praticamente sono le patologie rispetto alle quali si pratica più prevenzione che per qualsiasi altra malattia.

Non c'è cardiologo, oncologo o pneumologo, che non dedichi buona parte della sua attività a parlare di prevenzione.

Che cosa c'è allora che non funziona nel nostro modello di prevenzione? In primo luogo bisogna dire che la prevenzione non paga a breve termine.

Questa è una delle ragioni. Un'altra ragione è da ricercarsi nella convinzione che la prevenzione sia più spostata verso quello che gli altri devono fare per noi e meno su ciò che ognuno di noi deve attuare per se stesso (e anche per gli altri).

In effetti il concetto di prevenzione deve basarsi su una sorta di meccanismo che si autoalimenta e deve essere fondato da un lato su linee guida da seguire in modo preciso, dall'altro sulla consapevolezza che tutto ciò che facciamo in termini di prevenzione ci ritorna utile in chiave sia individuale che collettiva.

Per sviluppare una cultura della prevenzione occorre partire da molto lontano, la vera prevenzione la si può attuare se si parte dai primi anni di vita.

I pediatri, e i pediatri SIPPS in particolare, si propongono come primi interpreti e fautori di una cultura della prevenzione proprio perché solo partendo dai primi anni di vita si possono correggere alcune malattie.

Per i Pediatri la prevenzione è il primo vero strumento di cura.

Un cenno particolare merita anche l'impegno della SIPPS per contrastare l'obesità in età pediatrica.

L'Italia è addirittura al primo posto in Europa con 1/3 dei bambini in soprappeso. La più alta percentuale è stata rilevata in Campania.

Abbiamo il dovere di non abbassare la guardia su tale problema.

Risultati possono essere ottenuti solo con un impegno attivo e costante da parte di tutta la Pediatria Italiana.

Siamo consapevoli che nel primo secolo del terzo millennio è necessario contare su un pediatra diverso per bambini che sono cambiati.

Un pediatra che si faccia carico del disagio emozionale, psicologico e ambientale del bambino prima e dell'adolescente poi.

Dovrebbe ridisegnarsi un nuovo ruolo di ... "amico del suo mondo", diventando il fulcro della rete di protezione, tutela e assistenza del bambino e dell'adolescente. Il pediatra è in una posizione privilegiata per svolgere tale ruolo in quanto venendo in contatto con il bambino, la famiglia e il suo ambiente di vita può cogliere i primi segnali di allarme di una condizione di disagio in modo da intraprendere un tempestivo programma di intervento.

Voglio infine ringraziare tutto il Direttivo Nazionale SIPPS per l'entusiasmo con cui è stato organizzato il Congresso e la Professoressa Mirella Strambi, splendido ospite e tramite tra il Congresso, la città di Siena e le sue Istituzioni.

Sono certo che, anche grazie a momenti di riflessione e di crescita culturale come si sono attuati a Siena, la prevenzione da atto medico potrà diventare una risorsa per la collettività e un vero e proprio strumento di cura.

ERRATA CORRIGE

Nell'articolo "Obesità in età evolutiva: la realtà territoriale di Cosenza" di V. Cupertino, N. Ferraro, pubblicato sul numero 4/2008, la didascalia della figura 5 a pag. 26 ha per titolo "Sovrappeso per sesso ed età" e non "Obesità per sesso ed età" come erroneamente riportato.

IX Corso di approfondimento professionale per il Pediatra

Impariamo insieme Sapere, saper fare e sapersi relazionare



CENTRO CONGRESSI COLONNA BEACH  GOLFO ARANCI (SS)

25 - 30 Agosto 2009



Segreteria Organizzativa



iDea congress

Via della Farnesina, 224 - 00194 Roma - Tel. 06 36381573 - Fax 06 36307682 - E-mail: info@ideacpa.com - www.ideacpa.com

Giornate di Pediatria Preventiva e Sociale

Capri 2009

9 - 11 Ottobre 2009 - Hotel la Residenza - Capri



XXII Congresso Nazionale Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale

27 - 29 Maggio 2010 - Taormina



Prevenzione e cura dell'obesità infantile: strategie di intervento

M.R. Licenziati, M. Tardi, R. De Falco, P. Siani

UOC - Pediatria UOS - Auxoendocrinologia, AORN A. Cardarelli - Napoli

Introduzione

L'obesità ha "contagiato" milioni di persone in tutto il mondo tanto da essere definita la pandemia del ventesimo secolo. Tale condizione è riconosciuta come un problema di notevole rilevanza sociale per l'aumento della prevalenza, per la complessità delle cause, e soprattutto per le implicazioni che comporta sulla salute e quindi sulla qualità e sull'aspettativa di vita (1).

La condizione di sovrappeso e obesità riguarda il 20-30% della popolazione adulta delle nazioni economicamente più avanzate ed è in costante aumento anche nella popolazione pediatrica.

Anche se le stime sulla prevalenza sono difficilmente confrontabili fra di loro a causa della diversità delle metodologie utilizzate per la diagnosi di obesità, le cifre più recenti della International Obesity Task Force mettono in evidenza un costante e progressivo aumento dell'obesità infantile in tutti i Paesi Europei e del bacino del Mediterraneo con una prevalenza maggiore nelle regioni meridionali (20-30%) rispetto al 10-20% delle regioni del nord (2-3).

In Italia nell'ultimo decennio il numero di bambini obesi è molto aumentato passando da una percentuale del 20 % per il sovrappeso e 4 %

per l'obesità nel 2000 (4) a quella del 23,6% e 12,3% rispettivamente nel 2008, con punte particolarmente gravi in Campania (49% complessivamente) (5).

Presupposti per un intervento precoce (0-6 anni)

Alla condizione di obesità sono associate complicanze metaboliche, cardiovascolari, respiratorie, ortopediche e psicosociali che si manifestano nei soggetti obesi adulti ma sempre più precocemente negli stessi bambini obesi che, con elevata probabilità, diventeranno adolescenti e adulti obesi, con complicanze tanto più gravi quanto più precoce sarà stato l'esordio dell'obesità. Fino a qualche anno fa si riteneva che l'obesità infantile costituisse un problema solo perché espone ad un rischio più elevato di mantenere un eccesso ponderale in età adulta: il 25 - 50 % dei bambini obesi diventeranno adulti obesi (6) e il 70 - 80 % degli adolescenti obesi diventeranno adulti obesi (7). Studi recenti hanno dimostrato che le complicanze dell'obesità compaiono già nel periodo infantile: 1 bambino obeso su 3 sta già sviluppando complicanze patologiche come ipertensione, bassi valori di colesterolo HDL, ipertrigliceridemia, insulino resistenza o intolleranza gluci-

dica; queste alterazioni lo pongono a rischio di sviluppare malattie cardiovascolari e metaboliche serie in età sempre più precoce.

Questo insieme di fattori, definito in passato come sindrome X, oggi è riconosciuto come sindrome metabolica.

Ciascuna componente della sindrome comporta un elevato rischio cardiovascolare, ma, quando sono presenti in combinazione, esse si associano ad una più elevata incidenza di coronaropatia, eventi cardiovascolari e mortalità totale. Sono stati recentemente pubblicati i risultati di una ricerca effettuata da Weiss et al. (8) che evidenziano come la sindrome metabolica riguardi il 39% di bambini in sovrappeso e il 50% circa di quelli gravemente obesi. La prevalenza della sindrome aumenta con l'aggravarsi del grado di obesità nella misura di un incremento significativo ad ogni aumento di 0,5 unità di BMI. Inoltre, nello stesso studio, è stato dimostrato che 8 soggetti su 34 con sindrome metabolica, avevano sviluppato, 2 anni dopo la prima osservazione, diabete mellito di tipo 2. L'insulino resistenza è la principale componente della sindrome metabolica. L'esordio precoce dell'obesità ed il grado di severità della stessa sarebbero responsabili di una maggiore e più lunga esposizione del soggetto alla condizione di insulino resistenza che a sua volta spiegherebbe

l'insorgenza di intolleranza al glucosio (IGT) e del diabete mellito 2 (T2DM) già in età pediatrica ed adolescenziale.

Recenti studi riportano un incremento della prevalenza del diabete mellito 2 nella popolazione pediatrica degli Stati Uniti (9); Sinha et al. (10), in uno studio clinico condotto negli Stati Uniti su di una popolazione pediatrica multi-etnica, hanno trovato che il 25% dei bambini e il 21% degli adolescenti erano intolleranti al glucosio mentre il 4% era già affetto da diabete. La popolazione europea sembra essere coinvolta nello stesso fenomeno anche se in misura minore (11).

I ragazzi obesi presentano un significativo incremento dello spessore medio-intimale e delle proprietà meccaniche della parete vascolare (condizioni che precedono la formazione della placca aterosclerotica), confrontati con i controlli normopeso: questi cambiamenti strutturali sembrano essere mediati dall'insulino-resistenza (12).

Inoltre, tra i presupposti per un intervento precoce, va anche considerato il frequente fallimento della dieta negli adulti. È riportato in letteratura che adulti che portano a termine un programma di riduzione ponderale, perdendo anche mediamente il 10% del loro peso, dopo 5 anni lo riacquistano completamente (13).

Infine, le possibilità di normalizzare il peso del bambino dipendono dalla tempestività dell'intervento, cioè se si interviene non appena sopraggiunge il sovrappeso (14).

Fattori di rischio e strategie di intervento precoce

L'identificazione dei fattori di rischio di obesità sia genetici che ambientali è fondamentale per definire

l'intervento sia in senso preventivo che terapeutico. I fattori di rischio per lo sviluppo dell'obesità in età pediatrica più evidenti in letteratura sono la familiarità per obesità (sia nella sua componente genetica che in quella ambientale), la sedentarietà come stile di vita ed infine lo status socio-economico, ed in particolare il livello di istruzione della madre ed il giudizio sulle risorse economiche della famiglia (15, 16).

In un recente studio, pubblicato su BMJ (17) gli autori indicano le strategie di intervento per la prevenzione primaria dell'obesità alla luce dell'identificazione dei fattori di rischio precoci per lo sviluppo di obesità. Nello studio longitudinale in una coorte di circa 8000 bambini britannici le misure e cioè i potenziali fattori di rischio rilevati nelle epoche precoci della vita, dalla nascita fino a tre anni, sono state correlate con la presenza o assenza di obesità all'età di sette anni. Tra tutti i potenziali fattori di rischio per lo sviluppo precoce dell'obesità presi in considerazione nello studio risultavano significativamente associati alla presenza di obesità all'età di sette anni il BMI dei genitori, il peso alla nascita, l'alimentazione e lo stile motorio adottati già dalle prime epoche della vita. Lo studio sottolinea che avere genitori obesi comporta un maggior rischio di obesità all'età di sette anni. Molti studi hanno confermato l'importanza della predisposizione genetica nel condizionare la deposizione del tessuto adiposo. Tuttavia, i geni giocano un ruolo permissivo e promuovono lo sviluppo dell'obesità solo interagendo con i fattori ambientali. Noi pediatri certamente non possiamo modificare i geni però possiamo agire sui fattori di rischio ambientale che vanno ad interagire con la predisposizione genetica nel determinare l'obesità.

Fattori di rischio ambientali

Prenatali

La nutrizione materna influenza la crescita fetale e i meccanismi di regolazione metabolica e del peso corporeo. Il neonato durante la vita fetale, accanto allo sviluppo somatico e cerebrale, sviluppa anche il sistema neuroendocrino e pertanto impara a regolare il proprio metabolismo sulla base dei nutrienti che riceve dalla madre (programming prenatale). Nella vita postnatale il neonato di basso peso, conseguenza di iponutrizione fetale, o di peso elevato, conseguenza di ipernutrizione fetale, sarà esposto ad un aumentato rischio di sviluppare obesità proprio in base all'imprinting metabolico acquisito durante la vita intrauterina. Nel feto esposto ad un insulto per eccesso o per difetto si verificherebbero modificazioni epigenetiche permanenti in grado di condizionare la secrezione di ormoni e di fattori di crescita che a loro volta sarebbero in grado di favorire lo sviluppo di futura obesità. In una prospettiva di un intervento di prevenzione primaria dell'obesità risulta importante normalizzare il BMI materno prima della gravidanza e controllare costantemente l'alimentazione della gestante.

Postnatali

L'accelerazione della crescita nelle prime fasi della vita postnatale è considerata un altro importante fattore di rischio per lo sviluppo di obesità nelle epoche successive. Nello studio riportato da Reilly e coll. risultavano significativamente associati alla presenza di obesità all'età di 7 anni lo z score del peso all'età di 8 e 18 mesi, l'incremento della velocità di crescita nei primi 12 mesi di vita, il catch-growth nei primi 2 anni di vita e un precoce adiposity rebound.

Il tipo di allattamento e le pratiche di svezzamento hanno un ruolo fondamentale in questi processi e possono influenzare lo sviluppo di eccesso di peso nel bambino (18).

L'allattamento al seno sembra avere un effetto protettivo sullo sviluppo di obesità in confronto all'allattamento mediante lattini formulati. Presumibilmente l'effetto protettivo dell'allattamento al seno consiste nel fatto che il lattante controlla il quantitativo di latte assunto in base al senso di sazietà mentre l'allattato artificialmente è indotto dalla madre ad assumere tutto il quantitativo di latte contenuto nel biberon. Inoltre la maggiore quota proteica contenuta nel latte artificiale rispetto al latte materno stimola una maggiore secrezione di IGF-1 promuovendo così una maggiore deposizione di tessuto adiposo.

Molti altri studi supportano l'idea che un eccessivo apporto proteico nei primi due anni di vita determini una anticipazione dell'adiposity rebound. Con il termine adiposity rebound si definisce quel periodo dell'accrescimento staturò-ponderale del bambino durante il quale il BMI (Kg/m^2) inizia ad aumentare dopo aver raggiunto il punto più basso che normalmente si colloca intorno ai 6 anni. Rolland-Cachera, ed altri successivamente, hanno dimostrato che l'anticipazione dell'adiposity rebound costituisce un marker di obesità in età adolescenziale e adulta. Uno studio prospettico (19) condotto su 112 bambini francesi ha evidenziato che l'early-AR è un fattore di rischio e un indicatore precoce di sviluppo di obesità in età adulta e una correlazione positiva tra apporto di proteine all'età di 2 anni e più precoce AR e più elevato BMI all'età di 8 anni.

Un'indagine nutrizionale longitudinale (20) condotta su 147 bambini

italiani ha dimostrato che i bambini, che all'età di 5 anni risultavano in sovrappeso, durante il 1° anno di vita avevano assunto con la dieta una quantità di proteine significativamente più elevata di quelli non in sovrappeso. L'intake medio di proteine a 12 mesi risultava pari a 4,5 g per chilo di peso a fronte di un apporto raccomandato di 1,87 g per chilo.

Prevenzione e livelli di intervento

Per l'obesità è possibile identificare tre livelli di prevenzione.

Un livello di prevenzione universale rivolto alla totalità della popolazione al fine di ridurre l'incidenza dell'obesità. Essa si riferisce specificamente alla promozione di "stili di vita" salutari e va condotta prevalentemente in ambito socio-sanitario e scolastico (mass-media, corsi preparto, linee guida comuni tra gli operatori della salute, ristorazione scolastica, scuola).

Un livello di prevenzione selettiva rivolta ai gruppi a rischio, che oggi possiamo ben identificare e riconoscere. In particolare, essa si rivolge ai figli di genitori obesi, a bambini nati di basso peso per i quali aumentano le probabilità di essere affetti da sindrome metabolica, a quelli nati macrosomici, a quelli che tendono ad incrementare prima dei 5-6 anni l'indice di massa corporea. La prevenzione selettiva si colloca, là dove già emerge un problema ed è finalizzata a ridurre la prevalenza dell'obesità, cioè evitare che bambini in sovrappeso diventino obesi e quelli già obesi sviluppino le complicanze. La prevenzione selettiva va condotta prevalentemente nell'ambito della pediatria di famiglia e della pediatria territoriale. Il PdF mediante il mo-

nitoraggio antropometrico dei pazienti a rischio interviene nella prevenzione del sovrappeso e mediante il reclutamento dei pazienti borderline (ad alto rischio di diventare obesi perché già sovrappeso) interviene nella prevenzione dell'obesità. Il pediatra di famiglia, sin dalla nascita, registra e controlla l'accrescimento staturò-ponderale, esegue controlli frequenti e instaura una relazione di fiducia con la famiglia ed il bambino. E' perciò in una condizione privilegiata per cogliere l'instaurarsi di una condizione di sovrappeso o obesità e le sue modificazioni nel tempo.

Un livello, infine, di prevenzione indicata che rivolge e sviluppa il suo intervento a favore di persone già malate (soggetti con BMI >95° percentile), ed è finalizzato a ridurre le complicanze e coincide in larga misura con il trattamento. Quest'ultima incide soprattutto sui fattori di rischio prodromici della mortalità di origine cardiovascolare e quindi è finalizzata alla prevenzione della mortalità evitabile, un problema di sanità pubblica rilevante di cui l'obesità rappresenta di per sé uno dei "polmoni" da cui trae spesso origine.

Fatte queste premesse è possibile individuare tre differenti livelli di intervento assistenziale

Per la complessità delle cause e per la variabilità del grado di severità e soprattutto per le implicazioni che comporta sulla salute, l'intervento assistenziale per l'obesità va ad incidere sulle modalità organizzative dei servizi sanitari che devono configurarsi come servizi di rete, secondo i principi della integrazione, della multidisciplinarietà e della interazione tra i diversi livelli di intervento.

L'intervento assistenziale di I livello compete al pediatra di famiglia e si rivolge a tutti i bambini per quanto

riguarda il monitoraggio antropometrico della crescita e la promozione di stili di vita salutari e al bambino in sovrappeso senza fattori di rischio familiare o personale per il quale il pediatra potrà attivare un percorso diagnostico/assistenziale. Il PdF può inviare al pediatra del centro di II livello il bambino in sovrappeso con fattori di rischio familiare e personale e il bambino obeso che non presenta complicanze; il PdF potrà inviare al pediatra del centro di III livello il bambino obeso con sospetto di obesità secondaria (genetica, sindromica, endocrina), il bambino con obesità grave (>97° percentile) o con complicanze cliniche (pressione arteriosa alta, presenza di segni clinici di insulino resistenza, rapporto circonferenza vita/altezza patologico, presenza di problemi ortopedici, respiratori, gastrointestinali, psicologici, di oligo-amenorrea). L'intervento assistenziale di II livello compete ai centri che operano sul territorio nell'ambito della pediatria di Comunità, delle UOMI, e dei Presidi ospedalieri e si rivolge ai soggetti in sovrappeso con fattori di rischio familiare e personale e ai soggetti obesi senza complicanze. L'intervento assistenziale di III livello compete ai centri che operano nell'ambito di Aziende Ospedaliere di Rilievo Nazionale (AORN) e delle Aziende Universitarie Policlinico (AUP) e si rivolge ai soggetti gravemente obesi, agli obesi con complicanze e agli obesi resistenti al percorso terapeutico, cioè che non riescono a dimagrire e ai pazienti affetti da obesità secondaria.

I compiti del pediatra di famiglia (Tab. 1)

1) La promozione dell'allattamento al seno almeno fino al sesto mese e

meglio se fino ad un anno di vita costituisce il primo, fondamentale, intervento.

2) Controllare l'epoca e le pratiche di svezzamento.

Dall'epoca dello svezzamento in poi si deve tenere presente che, a causa della costante decelerazione del ritmo di crescita, c'è una graduale riduzione del fabbisogno calorico per unità di peso corporeo. Al termine del primo anno di vita, si verifica una progressiva decelerazione della crescita e cambia il rapporto fra crescita ponderale e staturale a favore di quest'ultima. Il bambino perde l'aspetto dei primi mesi di vita ed assume un aspetto più magro ed asciutto. Pertanto lo sviluppo del bambino comporta necessariamente variazioni nel fabbisogno energetico e di nutrienti. Il fabbisogno energetico passa da 100 kcal/Kg del primo anno di vita a 90-85 Kcal/Kg/die dai due ai sei anni e deve rispettare una corretta ripartizione dei nutrienti. L'apporto proteico, in accordo con i LARN, deve rappresentare il 10-12% delle calorie totali. L'apporto lipidico passa dal 50% delle calorie totali nel 1° anno di vita gradualmente al 30% alla fine del 2° anno di vita. L'apporto di carboidrati dal 40% del 1° anno di vita sale al 50% nel 2° anno di vita e dovrebbe raggiungere il 55-60% nel corso del terzo anno (21).

Inoltre, all'età di un anno, il bambino ha già sviluppato e sta sviluppando una serie di capacità e competenze per cui è in grado di operare delle scelte selettive in funzione dei diversi alimenti. Alla fine del 1° anno di vita il bambino amplia la gamma delle esperienze sensoriali e gustative perché assaggia nuovi alimenti proposti dai genitori e, allo stesso tempo, apprende un modello di stile alimentare nell'ambito delle routine familiari.

Il processo maturativo fa sì che il bambino intorno ad un anno operi un minore investimento verso certi tipi di alimenti; il fabbisogno calorico diminuisce e l'acquisizione di nuove competenze psico-relazionali fa sì che il bambino sia più attivo nella scelta degli alimenti. Spesso i genitori non riconoscono questi cambiamenti e li fronteggiano forzando l'alimentazione del piccolo con conseguenze negative sia sul piano nutrizionale, perché il bambino viene alimentato in eccesso rispetto al suo fabbisogno, sia sul piano psicologico, perché il cibo assume progressivamente una connotazione di premio o castigo, di compiacenza verso i desideri genitoriali, e il bambino non impara a discriminare correttamente gli stimoli della fame e della sazietà. In particolare nel periodo di passaggio dall'asilo nido alla scuola materna il bambino può essere restio a cambiamenti alimentari e avere una scarsa propensione a fare nuove esperienze gustative. Le irregolarità alimentari, comuni in questa fase della crescita, possono destare preoccupazione nella madre circa l'adeguatezza della dieta. In caso di rifiuto temporaneo di un alimento è importante non insistere, ma riproporlo successivamente. La madre deve porre particolare attenzione all'appetito del bambino, interpretando correttamente i segnali di fame-sazietà evitando di sovra-alimentarlo o sotto-alimentarlo. I bambini vanno alimentati ad intervalli regolari assecondandoli però, soprattutto nella quantità, in base ai loro bisogni fisiologici e quindi non devono essere indotti a finire il piatto se sono sazi: va rispettato il senso di autoregolazione del piccolo che è già presente nei primi anni di vita.

3) In un programma di prevenzione alimentare è molto importante spie-

Tabella 1 - Compiti del pediatra di famiglia nella prevenzione dell'obesità

Fattori di rischio per obesità	Rischio di obesità a 7 anni	Strategie di intervento
BMI dei genitori	Il rischio raddoppia se 2 genitori sono obesi	Normalizzare il BMI dei genitori
Peso alla nascita	Basso peso (malnutrizione materna, fumo di sigaretta, insufficienza placentare) Peso elevato (diabete gestazionale o iperalimentazione materna)	Controllare l'alimentazione della gestante. Astensione dal fumo di sigaretta. Controlli glicemici nella gestante diabetica
Incremento del tasso di crescita	Elevato Z score del peso tra gli 8 e i 18 mesi Incremento della velocità di crescita nei primi 12 mesi Catch-up growth prima dei 2 anni Precoce adiposity rebound (incremento annuale dei valori di BMI prima dei 5 anni)	<i>Monitoraggio della crescita</i> <i>Prevenzione nutrizionale:</i> Promozione allattamento al seno • esclusivo fino al 6° mese, meglio protratto fino al 12° mese di vita Epoca e pratiche di svezzamento • introduzione di alimenti complementari non prima del sesto mese • appropriatezza degli apporti nutrizionali (LARN)
Ore di televisione/ videogiochi e computer	Rischio maggiore se più di 8 ore a settimana	Scoraggiare la visione della TV ai bambini al di sotto dei 2 anni Limitare le ore di televisione a 1 o massimo 2 ore al giorno Limitare l'uso di videogiochi e computer nelle età successive.
Durata del sonno	Rischio maggiore se < a 10 ore al giorno	Valutare e consigliare una buona igiene del sonno
Alimentazione	Rischio maggiore se alimentazione spazzatura	Monitorare l'alimentazione nei fast food, episodi di piluccamento pomeridiano e notturno ecc.
Fattori protettivi per lo sviluppo di obesità	Rischio di obesità	Strategie di intervento
Durata dell'allattamento al seno	Rischio minore se allattamento al seno esclusivo per almeno sei mesi. L'effetto protettivo rimane se si continua ad allattare al seno anche dopo lo svezzamento	Allattamento al seno prolungato, fino ad un anno

gare alle mamme il significato di una modifica delle abitudini alimentari del bambino prima che insorgano problemi di sovrappeso apportare una modifica in senso più "conservativo" di prescrizioni e i consigli sull'alimentazione complementare: cibi più sani e in minore quantità, lasciando che il bambino autoregoli il proprio appetito.

Il periodo dai 3 ai 6 anni, infine, è caratterizzato dallo strutturarsi delle abitudini e dello stile alimentare.

Il consolidamento delle abitudini alimentari è influenzato dalla struttura familiare (famiglia monoparentale, presenza dei nonni, lavoro materno), dal livello culturale e dalla qualità delle interazioni familiari.

4) Il monitoraggio antropometrico: un vantaggio nella prevenzione

Il controllo della crescita di un bambino rappresenta uno dei principali compiti del pediatra, in considerazione del fatto che la crescita fisiologica rappresenta il miglior parametro clinico di buona salute. Sul piano clinico la crescita si valuta:

- fino a 24 mesi, sul rapporto peso/lunghezza utilizzando come tabelle di riferimento i percentili CDC 2000 (22) e come valore di cut-off l'85° percentile per il sovrappeso e il 95° percentile per l'obesità;
- dopo i 24 mesi, sul valore dell'indice di massa corporea (BMI) utilizzando come tabelle di riferimento i percentili italiani di Cacciari (2006) (23) e come valore di cut-off l'85° percentile per il sovrappeso e il 95° percentile per l'obesità.

Il monitoraggio costante della crescita può rappresentare per il pediatra un importante strumento per la prevenzione dell'obesità. Alla luce dell'andamento fisiologico dell'incremento di crescita sin dalle prime epoche della vita, attraverso la valu-

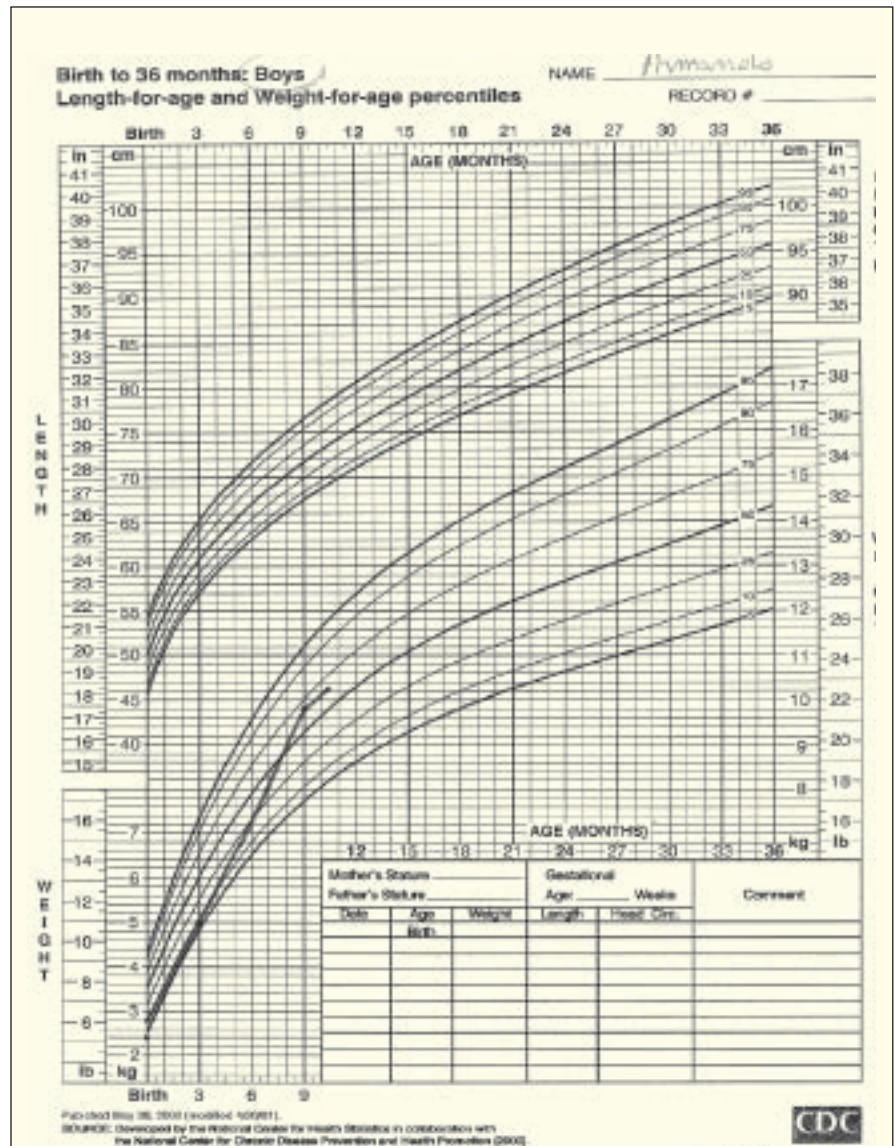


Fig. 1 - Esempi di valutazione antropometrica e intervento

Il caso di Armando

Armando è un lattante di 9 mesi, (peso alla nascita 3 Kg) la cui curva di crescita ha subito un brusco incremento nel periodo immediatamente successivo allo svezzamento; il suo peso è passato dal 10° al 75° percentile delle tabelle di riferimento CDC 2000. In occasione del bilancio di salute, attraverso il colloquio con la madre del piccolo, la pediatra di famiglia apprende che il bambino assumeva con l'alimentazione una quantità di calorie molto superiore a quella prevista dal normale fabbisogno calorico. Tenuto conto che all'età di sei mesi il fabbisogno calorico è di 96Kcal/Kg/die per un peso di 6,7 Kg il piccolo doveva assumere 643 Kcal/die ma in realtà assumeva circa 753 Kcal al giorno.

Questo vuol dire 3300 Kcal in più al mese, che tradotte in incremento di peso hanno determinato un aumento ponderale mensile di 470 g in più rispetto al normale.

La pediatra interviene modificando le quantità dei singoli alimenti.

Come si può osservare dalla tabella (Fig. 1) la curva di crescita inizia a stabilizzarsi.

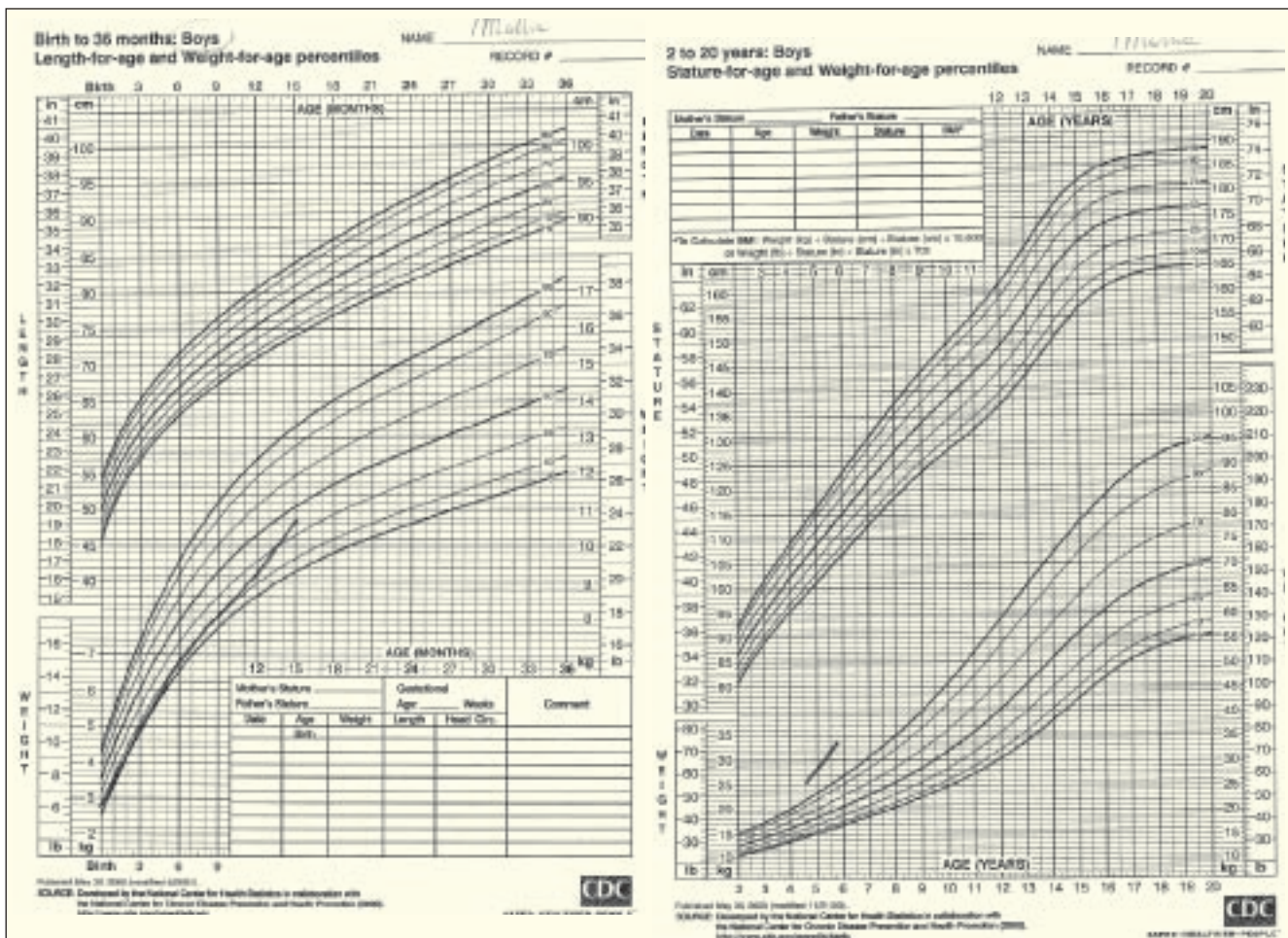


Fig. 2 e 3- Esempi di valutazione antropometrica e intervento
Il caso di Mattia

Mattia è stato sottoposto ai consueti bilanci di salute dalla nascita fino all'età di 15 mesi. La curva di crescita ponderale si manteneva stabile sul 10° percentile (CDC 200) fino all'età di 12 mesi per poi subire una brusca risalita raggiungendo il 50° percentile in pochi mesi (Fig. 2). Dopo quest'ultimo controllo il bambino si ripresenta a visita solo all'età di 4 anni e mezzo, quando ha un peso ormai molto superiore al 95° percentile (Fig. 3).

In questo caso risulta molto più difficile intervenire perché si sono già instaurate abitudini alimentari scorrette di cui i genitori non si sono resi conto e che sono ormai radicate nello stile di vita del bambino che va comunque modificato.

tazione della curva di crescita staturo-ponderale, il pediatra può cogliere il rapido passaggio ad un percentile più alto del rapporto peso/altezza o l'incremento dell'indice di massa corporea. Questa informazione sarà utile per rivalutare l'apporto calorico e le percentuali di ripartizione dei singoli nutrienti in quel bambino nonché le abitudini motorie (Figg. 1-3). Come tutti i pediatri sanno, la velocità di crescita ponderale subisce

una brusca e precoce decelerazione durante il primo anno di vita e rallenta ulteriormente nel secondo anno di vita (Tab. 2). L'OMS ha fornito nel 2006 le sue nuove curve di crescita, a conclusione di un percorso iniziato nel 1994, basate su individui ideali, per ora limitate alla fascia di età 0-5 anni (24). Queste curve indicano una modifica al ribasso delle attese di crescita e velocità di crescita dei bambini con potenziale

minor preoccupazione di mamme e pediatri e minori interventi, quali "aggiunte" di latte artificiale o altri alimenti.

Dai due anni in poi il 50° percentile corrisponde ad un incremento di due chili l'anno mentre il 10° percentile ad un incremento di peso di ottocento grammi l'anno.

Anche l'andamento della crescita lineare presenta un andamento peculiare (Tab. 3) La curva di velocità di

Tabella 2 - Velocità di crescita ponderale nei primi due anni di vita

1- 3 mesi	25-30 gr/die	900 gr/mese
4-6 mesi	20-25 gr/die	750 gr/mese
7-9 mesi	15-20 gr/die	450 gr/mese
10-12 mesi	15 gr/die	450 gr/mese
12-24 mesi	3.5 kg	

Tabella 3 - Velocità di crescita staturale

Età	Statura	VC/anno
Nascita	50 cm	50 cm in utero
1 anno	75 cm	25 cm
2 aa	87,5 cm	12,5 cm
3 aa	97 cm	10 cm
4 aa	104,5 cm	7,5 cm
5 aa	109,5 cm	5 cm
5-10 aa		5 cm

crescita diminuisce progressivamente dalla nascita con la presenza di due picchi: il primo, minimo, a 6-7 anni e il secondo, massimo, all'epoca della pubertà.

La velocità di crescita rispetto alla vita intrauterina si riduce del 50% già nel corso del primo anno di vita passando dai 50 cm della vita intrauterina a 25 cm nei primi dodici mesi. Successivamente scende a 12,5 cm nel secondo anno, a 10 cm nel terzo anno, a 7,5 cm nel quarto anno. Dal 5° al 10° anno di vita la velocità di crescita è di 5 cm l'anno e può ridursi anche a 4 nella fase prepuberale. Dopo i 10 anni la velocità di crescita comincia ad accelerare in concomitanza dell'inizio della pubertà fino al raggiungimento di un picco massimo (spurt puberale di crescita).

In media il picco di crescita puberale si colloca intorno ai 12 anni per le femmine e ai 14 anni per i maschi con la DS di 1 anno.

Conclusioni

La prevenzione e la cura dell'obesità rappresentano per il pediatra una nuova sfida nell'ambito della professione, non solo per l'elevata prevalenza del problema e per la crescente consapevolezza delle complicanze a cui può andare incontro il bambino obeso, ma anche per il complesso rapporto che si istituisce con il bambino in sovrappeso e la sua famiglia. Una prima considerazione riguarda proprio la domanda di salute fatta al pediatra da parte delle famiglie. Nonostante la percentuale di bambini in sovrappeso in Italia abbia raggiunto la soglia del 40%, a fronte di una risibile percentuale di bambini in sottopeso, è più probabile che al pediatra di famiglia pervengano richieste di genitori preoccupati per un presunto stato di denutrizione del bambino, piuttosto che per l'eccesso ponderale. Infatti è più probabile

ascoltare un genitore che richieda integratori o stimolanti per l'appetito piuttosto che un corretto schema alimentare per ridurre il sovrappeso.

Compito del pediatra è dunque sensibilizzare la famiglia sulla necessità di una sana e non eccessiva alimentazione, scontrandosi con credenze e convinzioni popolari secondo cui l'abbondanza di cibo si associa a benessere e buona salute.

Una seconda considerazione nasce quando il pediatra ha a che fare con bambini francamente obesi e la famiglia è consapevole della serietà del problema. In questo caso egli deve fronteggiare un altro tipo di difficoltà: l'assenza di presidi di tipo farmacologico che possano risolvere il problema. Questo "limite" presente nel trattamento dell'obesità pone sia il pediatra che la famiglia dinanzi ad un nuovo compito. Il pediatra deve essere in grado di comunicare in modo efficace alla famiglia un nuovo concetto di salute che implica una modifica dello stile di vita del bambino e di tutto il nucleo familiare, con il rischio di colpevolizzare i genitori e innescare resistenze e opposizioni al programma di salute consigliato. I genitori, dal canto loro, sono "delusi" dall'assenza di soluzioni magiche (il farmaco è tra queste) e tenderanno a ricercarle sovente altrove.

In definitiva, la comunicazione tra la famiglia del bambino obeso e il pediatra è molto complessa ed è testimoniata dalla bassa compliance alle prescrizioni del medico e dall'elevata percentuale di fallimenti terapeutici. Questa situazione può determinare nel medico che si occupa di obesità una elevata frustrazione e scarsa motivazione ad occuparsi del problema rispetto ad altre patologie più "rassicuranti", dove più chiare sono le competenze richieste e più frequenti i successi.

Ringraziamenti

Si ringrazia la dottoressa Carmen Buogiovanni per la segnalazione dei due casi presentati.

Bibliografia

1. Kopelman P G. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000; 6778: 635-643.
2. Deitel M. The International Obesity Task Force and "globality". *Obes Surg* 2003 ; 12: 613-614.
3. Lobstein T, Frelut ML. Prevalence of overweight among children in Europe. *Obes Res* 2003; 4: 195-200.
4. Istituto Nazionale di Statistica. Indagine Multiscopo annuale sulle famiglie. Settore Famiglie e società. Stili di vita e condizioni di salute aspetti della vita quotidiana anno 2001.
5. Spinelli A, Baglio G, Cattaneo C, Fontana G, Lamberti A; Gruppo OKkio alla SALUTE - Coorte PROFEA anno 2006. Promotion of healthy life style and growth in primary school children. Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma, *Pub Med - Ann Ig*. 2008 Jul-Aug; 20(4): 337-44.
6. Guo SS, Chulmea WC. Tracking of body mass index in children in relation to overweight in adulthood. *Am J Clin Nutr* 1999; 70:145-148
7. Istituto Scotti Bassani – Obesità del bambino e dell'adolescente: consensus su prevenzione, diagnosi e terapia- 2006
8. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350: 2362-2374.
9. Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, Burrows NR, Geiss LS, Valdez R, Beckles GI, Saaddine J, Gregg EW, Williamson DF, Narayan KM. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiological review and a public health perspective. *J Pediatr* 2000; 136: 664-672.
10. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, Savoye M, Rieger V, Taksali S, Barbetta G, Sherwin RS, Caprio S. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002; 346: 802-810.
11. Molnar D. The prevalence of the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: S70-74.
12. Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, Salvatore V, Auriemma L, Romano ML, Panico S, Rubba P, Trevisan M. Increased carotid intima-media thickness and stiffness in obese children. *Diabetes Care* 2004; 27: 2506-2508.
13. La Poppa JS, Hirsch J, SN Del Blair, Foreyt JP, Spedisce A In franchigia, Kumanyika SK, Madans JH, Marlatt GA, St Della St Jeor, Stunkard A. To weigh the options: test of verification for the programs of appraisal of the weight-administration. The committee in order to develop the tests of verification for the appraisal of turns out you of the methods in order to prevent and to deal obesity. *Obes Res*. 1995 Nov; 3(6):591-604.
14. Kral JG. Preventing and treating obesity in girls and young women to curb the epidemic. *Obes Res*. 2004 Oct;12(10):1539-46.
15. Franzini L, Elliott MN, Cuccaro P, Schuster M, Gilliland MJ Grunbom JA, Franklin F, Tortolero SR. Influences of Physical and Social Neighborhood Environments on Children's Physical Activity and Obesity. *American Journal of Public Health* 2008; 4: (in press)
16. Scaglioni S, Salvani M, Galimberti C. Influence of parental attitudes in the development of children eating behaviour. *The British Journal of Nutrition* 2008; 99 Sup.1: S22-5
17. Reilly J, Armstrong J, Dorosty A R, Emmett P M, Ness A, Rogers I, Steer C, Sherriff A Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *BMJ* 2005; 330: 1357.
18. Baker JL. Maternal prepregnant body mass index, duration of breastfeeding, and time of complementary food introduction are associated with infant weight gain. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (6): 1579-88 .
19. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Akrouf M, Bellisle F. Influence of macronutrients on adiposity development: a follow up study of nutrition and growth from 10 months to 8 years of age. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19 (8): 573-578.
20. Scaglioni S, Agostoni C, De Notaris R, Radaelli G, Radice N, Valenti M, Giovannini M, Riva E. Early macronutrient intake and overweight at five years of age. *International Journal of Obesity*, 2000; 24: 777- 781.
21. Società Italiana di Nutrizione Umana (S.I.N.U.). Livelli di assunzione giornalieri raccomandati di nutrienti per la popolazione italiana (L.A.R.N.), revisione 1996.
22. Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Mei Z, Guo S, Wei R, Grummer-Strawn LM, Curtin LR, Roche AF, Johnson CL. Growth Charts for the United States: Improvements to the 1977 National Center for Health Statistics Version. *Pediatrics* 2002;109:45-60
23. Cacciari E, Milani S, Balsamo A. Centili Italiani di riferimento (2-20 anni) per altezza, peso e BMI. *Journal of Endocrinol Invest*, 2006; 29 (7): 581-593.
24. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO child growth standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr* 2006; suppl 450:76-85.

Inflammatione cronica e fibrosi cistica: effetti sulla crescita, sensibilità insulinica e diabete, metabolismo osseo e funzionalità tiroidea

M.E. Street, C. Sartori, C. Volta, S. Bernasconi

Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

La fibrosi cistica (FC) è la malattia genetica più frequente nella popolazione caucasica, ne è affetto un neonato ogni 2500-2700. I portatori sani sono circa uno ogni 26 persone. È una malattia ad andamento cronico ed evolutivo trasmessa con modalità autosomica recessiva.

L'alterazione presente nella FC è a carico di una proteina, la CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), il cui gene è stato mappato sul cromosoma 7. Attualmente, sono state identificate più di 1500 mutazioni di questo gene, catalogate in base alle differenti anomalie di struttura o di funzione che sono presenti nella proteina con conseguenti differenti quadri clinici. La CFTR è localizzata sulla membrana apicale delle cellule degli epitelii. La sua alterazione strutturale provoca un'anomalia nel trasporto di sali e determina la produzione di secrezioni "disidratate", dense e vischiose colpendo diversi organi ed apparati che vanno incontro ad un progressivo deterioramento tra cui: apparato respiratorio, pancreas, fegato, intestino ed apparato riproduttivo. Quest'ultimo apparato è colpito soprattutto nei maschi.

Dal punto di vista clinico, la malattia è caratterizzata da uno scadimento progressivo della funzionalità polmonare per l'instaurarsi di infezioni croniche e da un quadro di malassorbimento legato sia al deficit di

enzimi pancreatici che alle alterazioni a livello epatico ed intestinale.

In seguito al miglioramento del controllo delle infezioni, dell'apporto nutrizionale e all'attento follow-up, il profilo epidemiologico della FC è notevolmente variato, con un innalzamento dell'età media di sopravvivenza e con la comparsa di nuove problematiche, sia mediche che psicologiche, legate alla maggior aspettativa di vita dei pazienti (1).

La terapia è complessa ed attualmente mira principalmente a controllare la broncopneumopatia, l'insufficienza pancreatica ed a mantenere uno stato nutrizionale adeguato.

Problematiche comuni sono poi il controllo dello stato infiammatorio, il deficit di crescita e con l'aumentare dell'età lo sviluppo del diabete mellito legato alla FC (CFRD), la più comune comorbidità nei pazienti adulti la cui incidenza può raggiungere il 75% dei pazienti (2). La CFRD è una condizione legata ad una progressiva diminuzione della secrezione insulinica e verosimilmente ad una ridotta sensibilità insulinica che si manifestano nel tempo. Il deficit di insulina può manifestarsi talora in giovanissima età concorrendo a determinare un ritardo dello sviluppo ed una scarsa crescita con un'altezza definitiva che talora non è conforme al range familiare.

L'inflammatione cronica

E' sempre più evidente che la FC è una malattia infiammatoria cronica e come tale porta con sé tutte le conseguenze legate alla flogosi, tra cui gli effetti di citochine proinfiammatorie sulla sensibilità insulinica e sul sistema IGF, sul trofismo muscolare e osseo, sulla funzionalità respiratoria e sull'accrescimento longitudinale di questi pazienti.

Tra le citochine proinfiammatorie, sono stati rilevati abnormi livelli di lipopolissaccaride (LPS), IL-1 β , IL-6, TNF- β , sia a livello circolante che a livello polmonare (3, 4).

È tuttavia controverso se sia l'infezione stessa a scatenare l'infiammazione o se nei tessuti FC esista un'alterazione intrinseca della risposta infiammatoria, come in realtà sembra suggerire l'alterata cascata di eventi mediati da NF-kB, in cellule epiteliali FC in vitro, con aumentata produzione di IL-6, TNF-alfa, IL-1 β , IL-8 e fattore chemiotattico per i neutrofili (5). Inoltre, è stato messo in evidenza un link molecolare tra il CFTR mutato con deficit funzionale e l'eccessiva risposta infiammatoria tipica dell'epitelio respiratorio (6).

Dati recenti della letteratura riportano inoltre che nei tessuti dei pazienti FC si verificano alterazioni nei meccanismi di regolazione del-

l'ambiente ossidoriduttivo intracellulare (7).

Inoltre, studi effettuati in anni recenti su pazienti con malattie infiammatorie croniche hanno evidenziato rapporti importanti tra le citochine proinfiammatorie ed il sistema IGF. Esempi di questi effetti, cellula e tessuto specifici, sono riportati nella figura 1.

Il sistema IGF consta di due peptidi principali, l'IGF-I e l'IGF-II, di cui il primo è fortemente dipendente dall'ormone della crescita (GH), e di sei principali proteine leganti, di cui alcune principalmente favorevoli (IGFBP-3) ed altre prevalentemente inibenti (IGFBP-1 ed IGFBP-2) la bioattività delle IGF (Fig. 2 e 3). Caratteristicamente le concentrazioni sieriche della IGFBP-2 sono aumentate nella FC, come in altre in altre malattie infiammatorie croniche, quali il morbo di Crohn e la retocolite ulcerosa. Questa proteina legante, dotata prevalentemente di azione inibitoria sulle IGF, è risultata comportarsi come una proteina di fase acuta che aumenta negli stati infiammatori.

Nella FC, è stato descritto che i livelli sierici di $TNF\alpha$ sono correlati negativamente a quelli di IGF-I, IGF-II, IGFBP-3 ed insulina, mentre è stata riscontrata una correlazione positiva tra IL-6 e IGFBP-2.

Complessivamente si verifica una diminuzione della bioattività dell'IGF-I che è sicuramente un fattore negativo, in quanto il sistema IGF svolge un importante ruolo nel regolare l'accrescimento longitudinale, ma anche lo stress ossidativo, l'omeostasi cellulare ed il metabolismo glucidico.

Dati recenti, inoltre, hanno dimostrato che l'IGF-I favorisce anche il mantenimento di un'adeguata secrezione insulinica a livello delle cellule beta pancreatiche.

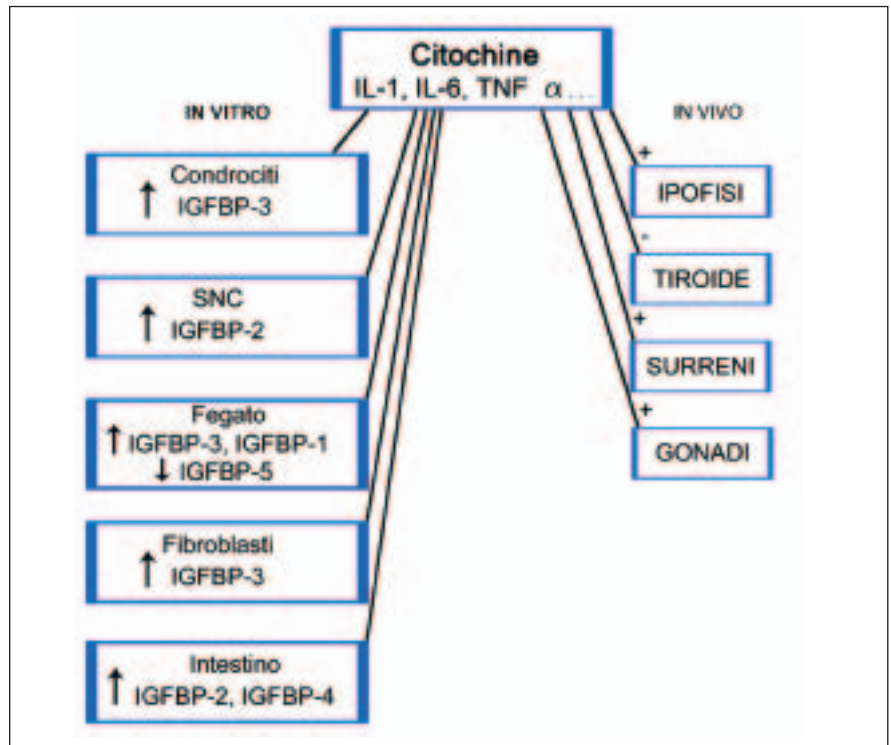


Fig. 1 - Esempi di interazione ed effetti delle citochine proinfiammatorie a livello cellulare, tissutale e sui principali assi ormonali

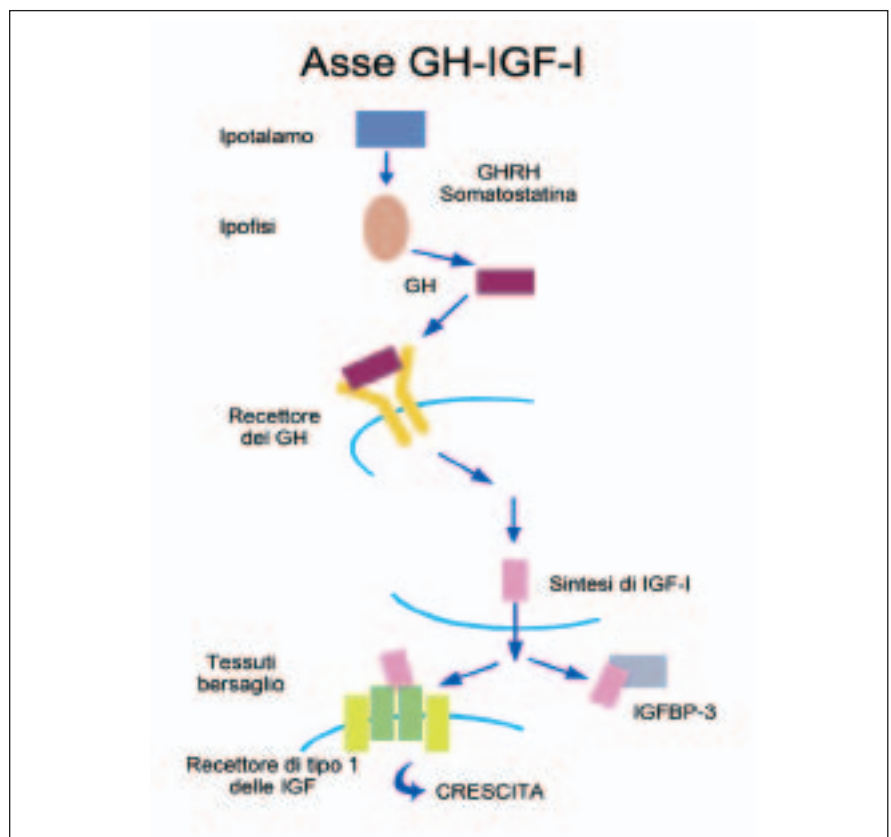


Fig. 2 - Rappresentazione dell'asse ormonale della crescita (GH) - Insulin-Like Growth factor-I (IGF-I)

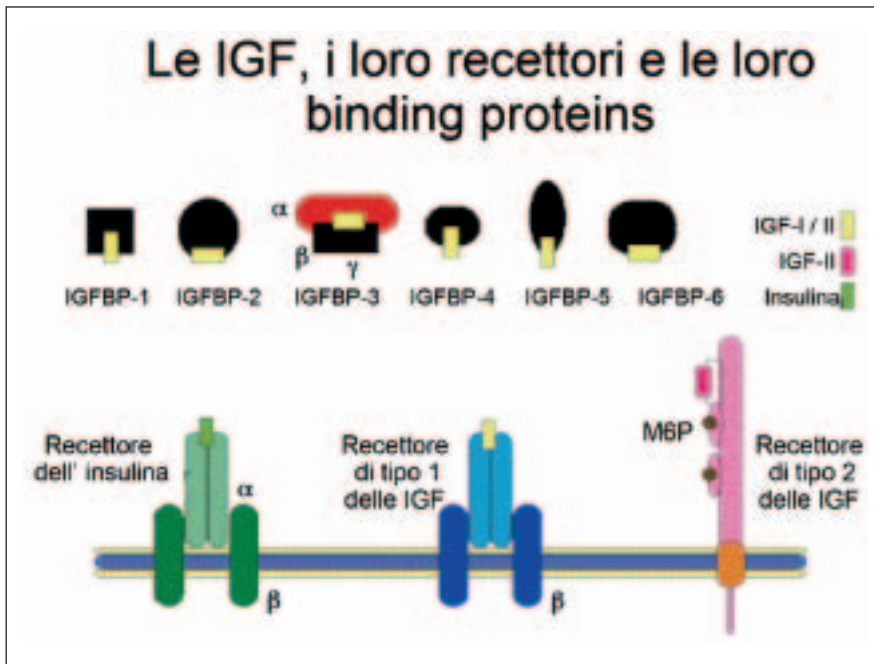


Fig. 3 - Rappresentazione del sistema IGF. La biodisponibilità delle IGF è regolata da sei principali proteine leganti, le IGFBP. L'azione biologica si esplica tramite il legame delle IGF con il recettore di tipo I delle IGF e con il recettore dell'insulina, che a sua volta rientra nel sistema, svolgendo effetti simili alle IGF. Il recettore di Tipo II delle IGF ha funzione di scavenger

Tabella 1 - Media (\pm SEM) dei livelli sierici di IGF-I, IGF-II, IGFBP-2, IGFBP-3, IL-6 e TNF- α nei pazienti e nei controlli

	Pazienti FC	Controlli
IGF-I, mg/l	231.73 \pm 16.1*	302 \pm 26.8
IGF-II, mg/l	1027.4 \pm 57.2*	1264.7 \pm 63,7
IGFBP-2, mg/l	520.5 \pm 72,9*	290.9 \pm 41.2
IGFBP-3, mg/l	4210.6 \pm 205.4	4717.6 \pm 304.9
IL-6, ng/l	5.04 \pm 0.8*	1.3 \pm 0.3
TNF- α , ng/l	1.68 \pm 0.3	0.93 \pm 0.1

*p <0.05 vs controlli

Da Volta et al. *Hormone Research* 2005; 63: 206

IL-6 e TNF- α , tramite diversi meccanismi molecolari, descritti in letteratura, vanno anche ad interferire con l'azione dell'insulina, riducendo in generale la sensibilità insulinica (8, 9).

La crescita nella FC

Il ritardo accrescitivo è spesso presente nei pazienti con FC (10).

Il deficit accrescitivo nella FC è stato in gran parte attribuito alla malnutrizione/malassorbimento, al deterioramento della funzionalità polmonare, ma anche della diminuita secrezione insulinica (11, 12).

Ricordiamo brevemente che la crescita longitudinale post-natale è dipendente principalmente dagli ormoni tiroidei e dall'ormone della crescita (GH) in età prepuberale, ed in età puberale anche dagli steroidi

sessuali. Il principale effettore periferico del GH è l'IGF-I che svolge la sua azione sui tessuti bersaglio (Fig. 1).

In letteratura sono state descritte (11, 13, 14) basse concentrazioni sieriche di IGF-I, tuttavia, questi cambiamenti sono stati poco studiati in rapporto alla crescita longitudinale nella FC. Laursen et al. (11), hanno osservato che in questi pazienti le concentrazioni sieriche di IGF-I erano basse e si associavano ad un ritardo accrescitivo, in presenza di concentrazioni di GH basali e dopo stimolo nella norma (15). Ripa et al. (13) successivamente hanno dimostrato un rapporto tra insulina, GH e crescita nei bambini con FC. Queste osservazioni hanno trovato giustificazione nei dati recenti che hanno descritto concentrazioni sieriche aumentate di IL-1 β , IL-6, TNF- α ed IGFBP-2 con concentrazioni ridotte di IGF-I ed IGF-II e rapporti molarli IGF-I/IGFBP-2 ed IGF-2/IGFBP-2 diminuiti nei pazienti FC rispetto a controlli sani (Tab. 1). Infatti i dati nel complesso hanno suggerito che l'infiammazione fosse un potente modulatore del sistema IGF e nella FC in particolare determina una diminuita bioattività delle IGF (3).

Successivamente, è stata descritta nei pazienti una correlazione positiva tra le modificazioni dell'altezza staturale nell'arco di un anno, le concentrazioni basali di IGF-I ed a distanza di 12 mesi e con la biodisponibilità dell'IGF-I (4) (Fig. 4).

Oltre all'altezza anche il Body Mass Index (BMI) risulta correlato alla biodisponibilità di IGF-I ed alla concentrazione sierica dell'IGFBP-3 oltre che alla funzionalità polmonare. Una buona crescita longitudinale è anche e quindi legata alla funzionalità polmonare ed allo stato nutrizionale.

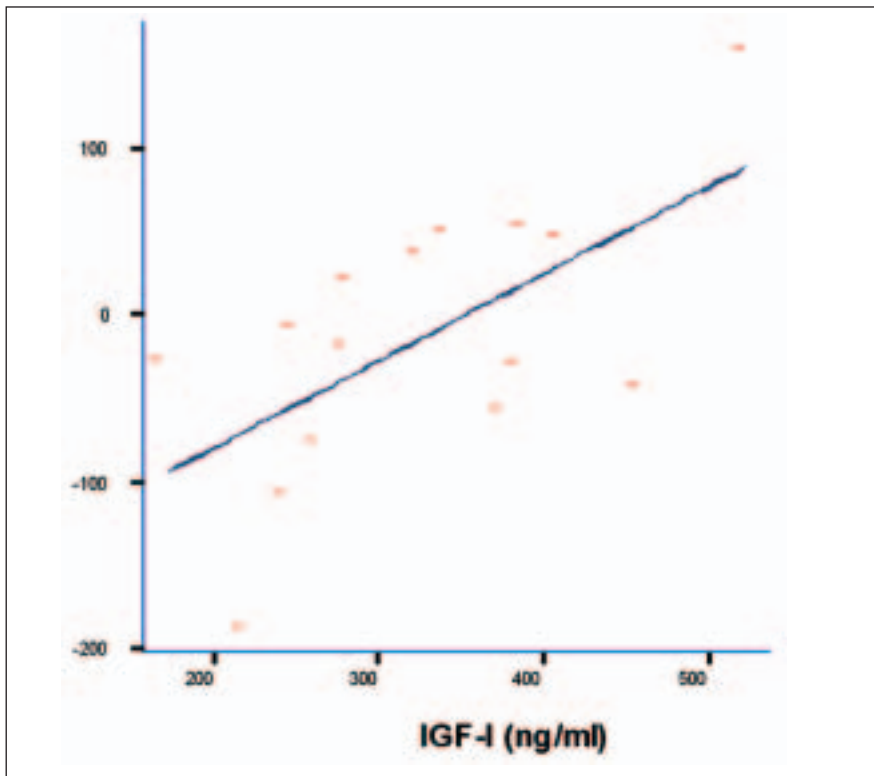


Fig. 4 - Rapporti tra le modificazioni dell'altezza espressa in standard deviation score (HSDS) nell'arco di un anno e le concentrazioni sieriche basali di IGF-I in pazienti prepuberi con fibrosi cistica (Street et al. *Clinical Endocrinology* 2008; 70: 593)

Ulteriore dato a supporto della necessità di tenere controllata l'infiammazione è il fatto che dopo adeguata antibiotico-terapia i livelli di IGF-I ed IGFBP-3 tendono a migliorare, mentre nei pazienti scompensati si hanno bassi livelli circolanti di IGF-I.

L'importanza di livelli adeguati dei fattori di crescita è anche suggerita dai risultati di alcuni studi (16, 17) eseguiti su pazienti con FC in terapia con GH che hanno dimostrato, a distanza di un anno dall'inizio della terapia, un aumento della velocità di crescita, un miglioramento dello stato nutrizionale con aumento del BMI, una diminuzione del numero di ospedalizzazioni e delle terapie antibiotiche endovenose. La funzionalità polmonare invece non ha mostrato cambiamenti significativi durante i trials attuali, di breve durata.

Tuttavia l'aumento del volume polmonare, legato all'aumento della crescita, potrebbe essere un ulteriore effetto benefico.

Si potrebbe inoltre ipotizzare un trattamento con IGF-I nei pazienti con FC in quanto ci si aspetterebbe innanzitutto un miglioramento della sensibilità insulinica. L'IGF-I potrebbe quindi rivelarsi utile nella prevenzione del CFRD.

Una correlazione tra insulinemia e crescita è stata già dimostrata nei soggetti sani nei quali in fase puberale il picco insulinico è fortemente correlato alla velocità di crescita; questa relazione sembra essere dovuta agli importanti effetti anabolici diretti ed indiretti dell'insulina necessari a favorire la crescita. Inoltre, in pubertà, si verifica una fisiologica insulino-resistenza che è compensata dall'aumento della secrezione in-

sulinica (13). Essendoci spesso un deficit di insulina e verosimilmente anche un'alterata secrezione insulinica nei pazienti FC, questo spiega in parte il deficit accrescitivo spesso osservato in questi pazienti, soprattutto quando sono frequenti le flogosi acute.

Sensibilità insulinica e diabete

Con l'aumento della durata della vita di questi pazienti, il diabete mellito legato alla FC (CFRD) è diventato una condizione comune nei soggetti con FC.

Il CFRD ha caratteristiche in comune sia con il Diabete mellito di tipo I, per la carenza insulinica, che con il Diabete mellito di tipo II (18), per la presenza di insulino-resistenza, che sembra però non avere le caratteristiche classiche. Il CFRD rappresenta per certi aspetti un'entità a sé stante.

È preceduto da una progressiva diminuzione della secrezione insulinica che non si può definire però uno stato prediabete vero e proprio, dato che i valori di emoglobina glicosilata sono generalmente nella norma e non riflettono uno stato di ridotta tolleranza glucidica. Al declino della secrezione insulinica sembra esser correlato uno scadimento della funzionalità polmonare, dello stato clinico e nutrizionale, dimostrato dal fatto che a partire da 1-2 anni prima della comparsa del diabete, i pazienti avrebbero una diminuzione del BMI e della funzionalità polmonare che migliora con l'inizio della terapia insulinica (2).

Dati recenti fanno ipotizzare anche un difetto di secrezione vero e proprio dell'insulina nelle cellule epiteliali dei pazienti con FC. Una delle mutazioni più frequenti del CFTR sarebbe responsabile di un rilascio

anomalo del recettore calcio-dipendente dell'inositol 1, 4, 5-trifosfato a livello polmonare (19). Nella cellula β -pancreatica normale, la secrezione di insulina è strettamente legata, infatti, ai livelli di calcio ionizzato che deve aumentare all'interno della cellula per garantire un adeguato rilascio e secrezione di insulina (20). Questa mutazione determinerebbe una ridotta concentrazione di calcio intracellulare ed un difetto nel rilascio dell'insulina.

L'insulinoresistenza è largamente accettata (21), ma rappresenta ancora un argomento controverso e in realtà ancora per lo più sconosciuta nella FC.

Alcuni Autori, infatti, ritengono che l'insulinoresistenza non giochi un ruolo significativo nella patogenesi del CFRD in quanto non trovano, con i metodi classici, cambiamenti nella sensibilità insulinica in questi pazienti (22). Tuttavia, in letteratura è riportato che l'insulino-resistenza nella FC può essere presente con livelli variabili di gravità con peggioramenti in presenza di malnutrizione, terapia cortisonica ed infezione polmonare cronica (23) e sarebbe stata riscontrata in pazienti con tolleranza glucidica sia normale (24) che ridotta (2).

Riteniamo in generale che vi sia uno stato di insulinoresistenza non-classica, possibilmente legata ad alterazioni nella trasduzione del segnale del recettore insulinico, che non sono ancora note e che potrebbero dipendere dalle aumentate concentrazioni dei mediatori dell'infiammazione cronica.

Per esempio l'aumento del TNF- α provoca anche una diminuzione della concentrazione di GLUT4, trasportatore attivo del glucosio, provocando una minore disponibilità dello zucchero ed insulino-resistenza (10) ed è stata dimostrata in diversi studi

una correlazione tra IL-6 ed insulino-resistenza nel diabete di tipo 2. Inoltre, nel topo, l'esposizione ad IL-6 provoca una netta diminuzione della sintesi di glicogeno (9, 22).

Il metabolismo osseo e la funzionalità tiroidea

Diversi fattori quali la malnutrizione ed il malassorbimento, che possono causare deficit di vitamina D e di calcio, il ritardo puberale, i trattamenti protratti con steroidi e lo stato infiammatorio cronico possono contribuire all'instaurarsi di un danno osseo.

Diversi studi (25) hanno osservato che la diminuzione della massa ossea sarebbe assente durante l'infanzia, comparso nell'adolescenza e progredendo nell'età adulta. Tuttavia, un recente studio canadese, in un gruppo numeroso di pazienti, ha evidenziato la presenza di una diminuzione della mineralizzazione ossea anche in pazienti giovani con buoni score clinici (26).

L'azione delle citochine infiammatorie, in modo particolare del TNF- α , e dell'IL-6, può esplicarsi anche sull'osso. Il TNF α è in grado di inibire la risposta degli osteoblasti al Paratormone e la bone mineral density correla inversamente con i livelli dei recettori solubili del TNF- α e dell'IL-6. L'azione delle citochine sul metabolismo osseo è stata messa in relazione anche con i livelli di Osteocalcitonina e con il polipeptide carbossiterminale del collagene di tipo 1 che sono marker di formazione ossea e correlano negativamente con i livelli di IL-6 (24).

Il sistema IGF invece favorisce il deposito del calcio nelle ossa e fa sì che la mineralizzazione sia adeguata; quindi anche per il trofismo osseo è importante mantenere adeguati li-

velli di fattori di crescita anche attraverso il controllo dei livelli delle citochine infiammatorie.

Una ghiandola la cui funzionalità, in passato, era riportata come compromessa nei pazienti con FC, era la tiroide (27). Nei pazienti si rilevava un aumento dell'incidenza di gozzo associato o meno ad ipotiroidismo. Uno studio più recente, però non ha rilevato differenze nei livelli di TSH, fT3 ed fT4 tra controlli e pazienti (28). I differenti risultati possono essere spiegati grazie al progressivo miglioramento dello stato nutrizionale ed alla riduzione dell'uso degli espettoranti iodati. Gli elevati livelli di citochine circolanti non sembrano quindi influenzare direttamente la funzionalità tiroidea che risulta essere conservata anche in presenza di un'elevata spesa energetica (28) (Fig. 5).

Conclusioni

La FC è caratterizzata da uno stato infiammatorio acuto e cronico, da malassorbimento a cui si aggiungono diversi fattori come il deterioramento della funzione polmonare, l'utilizzo di steroidi, la diminuita e probabile alterata secrezione insulinica.

Tutti questi aspetti possono influenzare la funzionalità polmonare, l'accrescimento, il futuro sviluppo di diabete, la qualità e la durata della vita.

È pertanto necessario mantenere al meglio ed il più a lungo possibile un'adeguata omeostasi per garantire uno sviluppo ottimale a questi bambini e prevenire lo sviluppo del diabete legato alla FC.

Dal punto di vista del supporto terapeutico l'insulina è sicuramente utile; infatti anche la somministrazione di farmaci che aumentano la secre-

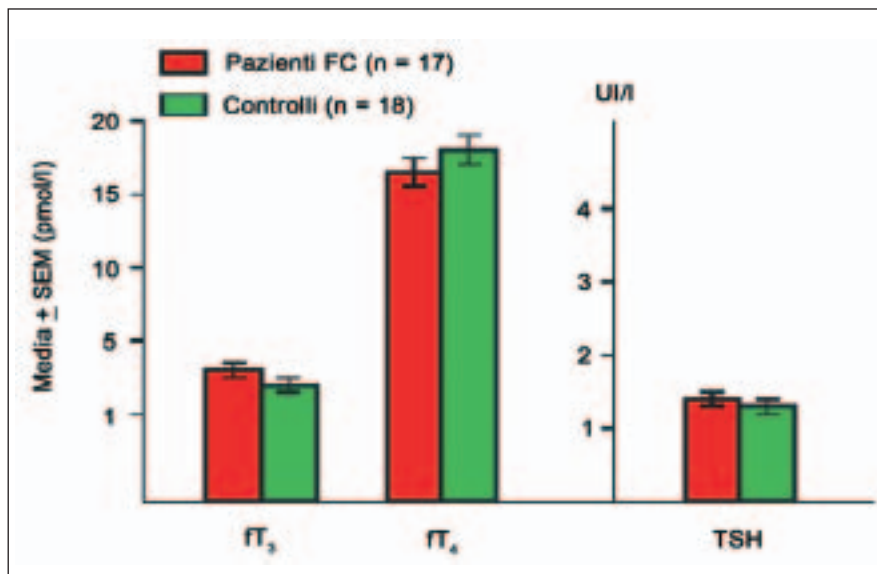


Fig. 5 - Valori di fT₃, fT₄, TSH nei pazienti FC (n=17) ed in un gruppo di controllo (n=18) paragonabili per età, sesso, stadi puberali e BMI (Volta et al. *Hormone Research* 2005; 63: 206)

zione insulinica hanno determinato un miglioramento della velocità di crescita staturale, ma non è sufficiente a prevenire il diabete.

Trials clinici, ancora di breve durata, hanno dimostrato un'utilità del GH sulle condizioni generali e sulla funzionalità respiratoria. Non è ancora noto se possa essere utile nella prevenzione della CFRD.

Si potrebbe ipotizzare un utilizzo più razionale ed efficiente dell'IGF-I che potrebbe migliorare sia la secrezione che la sensibilità insulinica, come già dimostrato in alcune sindromi genetiche di estrema insulino-resistenza, quali il Leprecaunismo o la sindrome di Rabson-Mendenahll, ottenendo inoltre un miglioramento della crescita longitudinale, del trofismo dei muscoli respiratori e quindi della funzionalità polmonare, migliorando la qualità e la durata della vita.

Bibliografia

1. Simmons FS. The changing epidemiology of cystic fibrosis. *Journal of Pediatrics* 1993; 122: 1-9.

2. Hardin DS, Moran A. Diabetes Mellitus in cystic fibrosis. *Endocrinology and Metabolism Clinic of North America* 1999; 28: 787-800.

3. Street ME, Ziveri MA, Spaggiari C, et al. Inflammation is a modulator of the insulin-like growth factor (IGF)/IGF-binding protein system inducing reduced bioactivity of IGFs in cystic fibrosis. *European Journal of Endocrinology*, 2006;154, 47-52.

4. Street ME, Spaggiari C, Volta C, et al. The IGF system and cytokine interactions and relationships with longitudinal growth in prepubertal patients with cystic fibrosis. *Clinical Endocrinology Oxf* 2009; 70: 593-8.

5. Ratjen F, Doring G. Cystic Fibrosis, *Lancet* 2003; 361: 681-96.

6. Maiuri L, Luciani A, Giardino I, et al. Tissue transglutaminase activation modulates inflammation in cystic fibrosis via PPARgamma down-regulation. *Journal of Immunology* 2008; 180: 7697-705.

7. Wood LG, Fitzgerald DA, Gibson PG, Cooper DM, Collins CE, Garg ML. Oxidative stress in cystic fibrosis: dietary and metabolic factors. *Journal of American College of Nutrition* 2001; 20: 157-65.

8. Senn JJ, Klover PJ, Norwak IA, Mooney RA. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes* 2002; 51: 3391-9.

9. Klover JP, Zimmers TA, Koniaris LG, Mooney RA. Chronic exposure to interleukin-6 causes hepatic insulin resistance in mice. *Diabetes* 2003; 52: 2784-9.

10. Konstan MW, Butler SM, Wohl ME, et al. Investigation and Coordination of the

Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. *Journal of Pediatrics* 2003; 142: 624-30.

11. Laursen EM, Juul A, Lanng S, et al. Diminished concentrations of insulin-like growth factor I in cystic fibrosis. *Archives of Disease in Childhood* 1995; 72, 494-7.

12. Morrison S, Doge JA, Cole TJ, et al. Height and weight in cystic fibrosis: a cross sectional study. UK Cystic Fibrosis Survey management Committee. *Archives of Disease in Childhood* 1997; 77: 497-500.

13. Ripa P, Robertson I, Cowley D, Harris M, Master IB, Cotterill AM. The relationship between insulin secretion, the insulin-like growth factor axis and growth in children with cystic fibrosis. *Clinical Endocrinology* 2002; 56: 383-9.

14. Lebl J, Zahradnikova M, Bartosova J, Zamkova D, Pechiova M, Vavrova V. Insulin-like growth factor-I and insulin growth factor-binding protein-3 in cystic fibrosis: a positive effect of antibiotic therapy and hyperalimentation. *Acta paediatrica* 2001; 90: 868-72.

15. Laursen EM, Lanng S, Rasmussen MH, Koch C, Sakakkabaek NE, Müller J. Normal spontaneous and stimulated GH levels despite decrease IGF-I concentration in cystic fibrosis patients. *European Journal of Endocrinology* 1999; 140: 315-21.

16. Schnabel D, Grasemann C, Staab D. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the metabolic and respiratory effects of growth hormone in children with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2007; 119: e1230-1238.

17. Hardin DS, Ferkol T, Ahn C, et al. Retrospective study of growth hormone use in adolescents with cystic fibrosis. *Clinical Endocrinology* 2005; 62: 560-6.

18. Hardin DS. A review of the management of two common clinical problems found in patients with cystic fibrosis: cystic fibrosis related diabetes and poor growth. *Hormone Research* 2007; 68 (S5): 113-6.

19. Antigny F, Norez C, Cantereau A, Becq F, Vanderbrouck C. Abnormal spatial diffusion of Ca²⁺ in F508del-CFTR airway epithelial cells. *Respiratory Research* 2008; 9: 70-87.

20. Cabrera O, Berman DM, Kenyon NS, Ricordi C, Berggren PO, Caicedo A. The unique cytoarchitecture of human pancreatic islets has implications for islet cell function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2006; 103: 2334-9.

21. Tofé S, Moreno JC, Matiz L, Alonso M, Escobar H, Barrio R. Insulin secretion ab-

- normalities and clinical deterioration related to impaired glucose tolerance in cystic fibrosis. *European Journal of Endocrinology* 2005; 152: 241-7.
22. Lombardo F, De Luca F, Rosano M, et al. Natural history of glucose tolerance, beta-cell function and peripheral insulin sensitivity in cystic fibrosis patients with fasting euglycemia.
23. Hardin DS, Leblanc A, Marshall G, Seilheimer DK. Mechanisms of insulin resistance in cystic fibrosis. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism* 2001; 281: E1022-E1028.
24. Austin A, Kalhan SC, Orenstein D, Nixon P. Roles of insulin resistance and beta-cell dysfunction in the pathogenesis of glucose intolerance in cystic fibrosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1994; 79: 80-5.
25. Street ME, Spaggiari C, Ziveri MA, et al. Analysis of bone mineral density and turnover in patients with cystic fibrosis: associations between the IGF system and inflammatory cytokines. *Hormone Research* 2006; 66: 162-8.
26. Grey V, Atkinsons S, Drury D, et al. Prevalence of low bone mass and deficiencies of vitamins D and K in pediatric patients with cystic fibrosis from 3 Canadian Centers. *Pediatrics* 2008; 122: 1014-20.
27. De Luca F, Trimarchi F, Sferralazzas C, et al. Thyroid function in children with cystic fibrosis. *European Journal of Pediatrics*, 1982; 138: 327-30.
28. Volta C, Street ME, Ziveri MA, et al. Thyroid function, cytokine and IGF-IGFBP interactions in cystic fibrosis patients. *Hormone Research* 2005; 63: 206-10.



Le Medicine Complementari in Pediatria

T. Di Giampietro

Pediatra convenzionato - Omeopata, Fitoterapeuta

“Il diritto di scelta terapeutica deve essere riconosciuto ad ogni persona come punto focale di ogni moderna considerazione di rispetto della volontà individuale nei confronti del proprio stato di salute e malattia”. Questo è quanto afferma la FNOMCeO a tutela della libertà di pensiero e di diritto alla salute.

La concretizzazione di tale preferenza è espressa dal ricorso, da parte di sempre più ampi strati di popolazione, ad alcune di tali discipline e pratiche terapeutiche: Omeopatia, Agopuntura, Fitoterapia, Medicina tradizionale cinese, Medicina Antroposofica, Medicina Ayurvedica, Omotossicologia, Chiropratica, Osteopatia.

Le medicine complementari e alternative (CAM), vengono utilizzate da un numero crescente di cittadini. Uno studio effettuato da Simon Mills e Sarah Budd, commissionato dal Dipartimento della Salute del Regno Unito, stima che vi siano in Inghilterra 50.000 medici esperti in CAM e che i pazienti trattati con esse fossero, nell'anno 2000, 19 milioni.

Un report della Casa Bianca del 2002 afferma che più del 42% degli americani aveva fatto ricorso alle CAM nell'anno precedente, Ma anche in Italia l'utilizzo di tali risorse terapeutiche, in particolare dell'omeopatia, è in continuo aumento...

Recente la notizia che l'agopuntura, la branca della medicina tradizionale cinese, è efficace nella terapia del dolore grazie a una complessa azione sui circuiti nervosi, che verrebbero 'ingannati' da un rilascio di enzimi o di mediatori chimici, forse da sostanze simili alla morfina. A sostenerlo non sono solo i guru della medicina alternativa ma, da qualche anno, anche un team di scienziati italiani, ricercatori dell'Istituto di bioimmagini e fisiologia molecolare (IBFM) del CNR di Milano. Insieme ai colleghi dell'università e dell'Istituto San Raffaele di Milano, coordinati da Ferruccio Fazio direttore dell'Istituto del Cnr, gli studiosi infatti hanno dimostrato in maniera scientifica l'efficacia dell'agopuntura. Per farlo i ricercatori hanno usato la tomografia a emissione di positroni (PET), una tecnica che permette di rilevare gli stati funzionali del cervello umano. Per la prima volta è stato così possibile descrivere gli effetti cerebrali dell'agopuntura usata a scopo analgesico e fare un'ipotesi teorica sul suo funzionamento, chiarendo che la terapia si basa su effetti biologici e non sulla suggestione (effetto placebo).

Sensibilizzati dalle richieste dell'utenza già nel 1997 il Parlamento Europeo e nel '99 il Consiglio d'Europa avevano statuito, invitando tutte le nazioni dell'Unione Europea a

dotarsi di Leggi Nazionali sulle MNC.

In tale ottica si inquadra l'approvazione (giugno 2006) da parte del Parlamento Europeo del Settimo Programma quadro per lo Sviluppo e la Ricerca 2007-2013, nel cui ambito è stato adottato per la prima volta un emendamento a favore delle MNC.

Seguendo le raccomandazioni dell'OMS, dopo anni di ostilità verso tutto quello che non fosse piena ortodossia, si è recentemente riconosciuto, anche in Italia, che *la medicina non convenzionale* è un atto medico e in quanto tale esercitabile solo da laureati in medicina e chirurgia, odontoiatria e veterinaria,

A livello Nazionale tali direttive vengono recepite:

- dal Comitato Nazionale di Bioetica che ricorda come “*sia bioeticamente doveroso che tutti questi aspetti delle medicine alternative siano ben conosciuti dai medici: essi devono essere sempre in grado di fornire una leale ed onesta informazione sull'efficacia e sui limiti delle prestazioni fornite da qualsiasi prassi medica e quindi anche da quelle non scientificamente o non ancora scientificamente fondate*”;
- dal programma dell'attuale Governo che intende “*colmare il ritardo dell'Italia rispetto ai principali Paesi europei in materia di riconoscimento*”

giuridico delle medicine non convenzionali”, (ci sono 10 proposte di legge alle Camere);

- dalla Regione Emilia Romagna che, nella seduta del 5/7/06, ha approvato una Proposta di legge alle Camere, sec l’art 121 della Costituzione.

I punti salienti della Proposta, riguardano:

- a) la definizione di un percorso formativo obbligatorio post-laurea triennale per ogni disciplina che può essere svolto e dalle Università, chiamate ad istituire i relativi corsi di formazione avvalendosi anche dei docenti degli Istituti privati, e dagli Istituti privati di formazione accreditati a lasciare titolo equipollente a quello rilasciato dalle Università;
- b) la promozione della corretta divulgazione delle tematiche mediche non convenzionali nell’ambito di più generali programmi di educazione alla salute;
- c) l’istituzione di una Commissione permanente per l’accreditamento delle associazioni e società scientifiche;
- d) l’integrazione delle MNC all’interno del SSN.

Tale legge metterebbe l’Italia al passo delle nazioni più avanzate dell’Unione Europea, quali Francia, Regno Unito, Germania, Austria ove le MNC, da anni affiancate e interconnesse con la medicina convenzionale, sono inserite ufficialmente e stabilmente nei programmi formativi universitari e riconosciute dai sistemi sanitari nazionali, dalle assicurazioni e casse malattia.

- In che modo la Pediatria Italiana intende inserirsi in questo programma?

- Quali vantaggi terapeutici può trarre dall’integrazione delle tecniche convenzionali e non nell’ottica di una medicina sempre più at-

tenta alla qualità della vita e alla prevenzione attraverso il riequilibrio biodinamico dell’organismo?

- Quale contributo può fornire alla ricerca scientifica complementare il Pediatra di Famiglia con il suo ricco patrimonio quali e quantitativo di utenza?

Molti di voi conoscono e consigliano queste tecniche terapeutiche o le praticano.

Fra tutte l’omeopatia è sicuramente quella che, per sua tipologia e versatilità, è più aderente alle esigenze del Pediatra e dei suoi piccoli pazienti.

I Pediatri infatti sono, tra gli specialisti, quelli che più frequentano le scuole omeopatiche, spinti probabilmente dallo spirito della loro missione che tanto coincide col pensiero di Giovenale:

“*Maxima debetur pueri reverentia*” = Dobbiamo al fanciullo il più grande rispetto.

E in medicina rispettare significa anche “non nuocere”, cosa che riesce particolarmente difficile e delicata in un organismo in evoluzione, che produce un continuo riassetto omeostatico per il divenire di forme e funzioni finalizzate al mutare delle combinazioni organiche.

Fattore questo che costituisce anche il motivo per cui il bambino ammalato più facilmente dell’adulto ma anche quello per cui più facilmente guarisce.

E il Pediatra è anche il “pilota” di questo organismo e del suo modo di divenire, tanto è che le sue azioni segnano, a volte in modo indelebile, il destino del suo paziente.

Per quelli che non praticano e non conoscono l’Omeopatia dirò in breve su cosa si fonda e in che cosa differisce l’approccio omeopatico da quello convenzionale.

È una terapia olistica (Olos = tutto), poiché valuta l’individuo nel suo insieme psico-fisico focalizzando l’a-

namnesi e l’esame obiettivo sulla modalità individuale di esprimere, attraverso i sintomi, il disagio della malattia.

Somministrando al malato, fra i medicinali omeopatici, quello che ha una tossicologia simile ai sintomi fisici e comportamentali accusati, andremo a mimare e rafforzare la reazione individuale, espressa dalla modificazione psico-fisica indotta dalla noxa patogena, contribuendo a rafforzare la risposta immunitaria finalizzata a recuperare l’equilibrio biodinamico perduto.

L’omeopatia dunque è un metodo terapeutico che mette in atto clinicamente il fenomeno di similitudine e che utilizza le sostanze medicinali a dosi piccole e infinitesimali affinché non siano tossiche e perché è con le diluizioni infinitesimali che i mediatori ormonali ed enzimatici attivano le reazioni biologiche.

Il principio di Similitudine, sul quale si fonda la metodologia omeopatica, risale all’osservazione di Ippocrate (*contraria contrariis curentur, similia similibus curentur*: 400 a.C.), riscoperto da Hahnemann più di 2.000 anni dopo (1.796) e 100 anni dopo, a fine ’800, riconosciuto e definito come Legge di Arndt- Shulz. Bisogna attendere un altro secolo, perché il mondo scientifico torni a parlarne: il prof. Edward J. Calabrese, docente di Tossicologia all’Univ. del Massachusetts, riconosce il fenomeno su più di 4.300 sostanze usate in farmacologia o presenti in natura. Egli ha recentemente constatato (Calabrese and Baldwin, 2003) che la somministrazione di numerose sostanze non induce una risposta proporzionale alla quantità assunta dall’organismo. In molti casi si osserva anzi l’effetto opposto: a basse dosi la sostanza induce un’azione stimolante (secondo la legge dei simili), ad alte dosi un effetto

inibitorio (secondo la legge dei contrari).

Indichiamo due dei numerosi studi del Dott. E.J. Calabrese sull'ormesi, fenomeno della duplice azione farmacologica (stimolante-inibente) delle sostanze.

Toxicological awakenings: the rebirth of hormesis as a central pillar of toxicology; Calabrese E.J., Toxicol. Appl. Pharmacol. (2005), 204; 1-8. Commentary. Toxicology rethinks its central belief; Calabrese E.J., Baldwin L.A., Nature, (2003), 421; 691-692. Altri studi mettono in evidenza l'attività farmacologica delle diluizioni omeopatiche.

Nel corso degli ultimi venti anni, almeno una decina di pubblicazioni hanno dimostrato che le diluizioni di ISTAMINA inibiscono significativamente la degranolazione dei basofili umani.

Citiamo in particolare:

- *Histamine dilutions modulate basophil activation; Belon P., Cumps J., Ennis M., Mannaioni P.F., Roberfroid M., Sainte-Laudy J., Wiegant F.A.C., Inflammation Research (2004); 53, 001-08.*

Più di 15 pubblicazioni su studi in vivo e in vitro condotti in questi ultimi vent'anni dimostrano che l'ASPIRINA ad alte diluizioni riduce il tempo di sanguinamento e migliora l'aggregazione piastrinica.

Indichiamo l'ultima pubblicazione:

- *Platelet aggregation in portal hypertension and its modification by ultra-low doses of aspirin; Eizayaga F.X., Aguejof O., Belon P., Doutremepuich C., Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis (2005).*

La Malattia nell'ottica omeopatica vede il SINTOMO come MESSAGGIO, come modo di comunicare attraverso il quale l'organismo segnala una iniziale disfunzione. E' una REAZIONE messa in atto dal sistema di difesa e non dal patogeno.

Sotto tale ottica la MALATTIA è un insieme di segnali biopatologici prodotti dalla reazione individuale a seconda della sua COSTITUZIONE (insieme di genetica e tipologia) minata da cause esterne AMBIENTALI (Fig. 1).

In fondo è quello che abbiamo imparato in Fisiopatologia: la flogosi è un processo indotto dai mediatori dell'Acuta fase della reazione per circoscrivere il focolaio d'ingresso dei patogeni.

Dunque un fenomeno di difesa da interpretare, assecondare, da NON sopprimere! *Come invece troppo facilmente e sbrigativamente accade nella pratica quotidiana...*

Le sostanze usate nella preparazione dei medicinali omeopatici sono sottoposte a trattamenti codificati dalle rigide norme della Farmacopea Tedesca e Francese per quanto riguarda la preparazione delle T.M. di partenza, affinché rispettino con costanza riproducibile la concentrazione dei principi attivi in esse contenuti.

Il tipo di diluizione di tali tinture di partenza dipenderà dalla scala che si

voglia ottenere: CH, DH, LM, K sono le più usate e ufficialmente riconosciute. La dinamizzazione (oggi meccanica) che la soluzione subirà ad ogni passaggio di crescita della diluizione, è l'altra parte del procedimento di preparazione del medicinale omeopatico. Naturalmente più elevata è la diluizione e meno concentrata è la sostanza e, stranamente, la sua azione diventa più mirata e potente.

Il PROOVING è il metodo attraverso il quale viene sperimentato il medicinale omeopatico.

Hahnemann testò sostanze provenienti dal mondo animale, minerale e vegetale in dosi sempre più diluite e, parallelamente, sempre più dinamizzate, perché si accorgeva che così facendo esse perdevano il potere tossicologico (dose dipendente) e potenziavano il loro effetto farmacologico (forse per un'attivazione fisica degli atomi in soluzione: *per questa ardua sentenza ci rimettiamo ai posteri*).

Le prime cavie della sperimentazione omeopatica furono i numerosi figli, la prima moglie, se stesso, perché

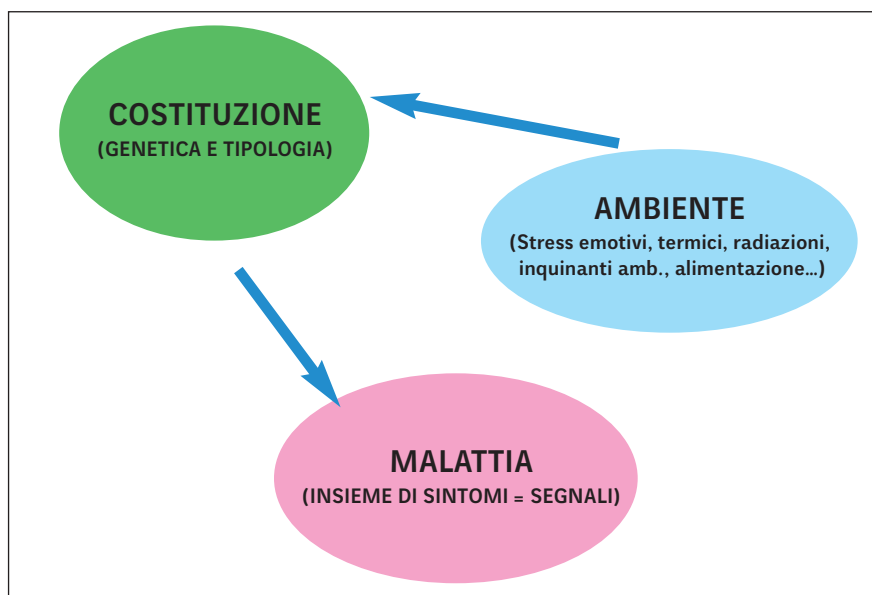


Fig. 1 - Come si genera la malattia

l'Omeopatia è una medicina testata sull'uomo, non sugli animali.....

Hahnemann annotò minuziosamente tutti i sintomi evocati dalle sostanze somministrate a dosi ponderali. Sintomi che nei Proovings sono funzionali mentre quelli tossicologici, più gravi, venivano dedotti dai casi di avvelenamento più o meno accidentale.

Vengono così scritte le PATOGENESI dei rimedi che contengono la raccolta dei sintomi rilevati dalla tossicologia e dalla sperimentazione sull'uomo sano nonché quelli nuovi emersi durante la pratica clinica.

L'insieme delle Patogenesi viene raccolto nelle MATERIE MEDICHE, come le azioni dei farmaci nei testi di farmacologia.

Da allora decine di sostanze furono sottoposte ai Proovings dal grande medico tedesco (pensate che fu il primo ad usare lo stetoscopio di Laennec, suo grande amico) e dai suoi allievi. E molti studi, pubblicati anche su Riviste di medicina Ufficiale hanno continuato ad indagare le azioni curative che i principi attivi contenuti nelle piante sono in grado di esercitare.

Alcuni studi farmaco-epidemiologici condotti nell'ambito di diverse patologie (ansia, rinofaringiti recidivanti, bronchioliti del lattante) hanno dimostrato che il trattamento omeopatico aveva un'efficacia equivalente o superiore e assicurava una miglior qualità di vita a fronte di costi inferiori o senza costi aggiuntivi per il sistema sanitario. Inoltre, questi lavori dimostrano che il trattamento omeopatico rispetta maggiormente le raccomandazioni di salute pubblica in materia di corretto uso delle cure.

Effectiveness, quality of life, and cost of caring for children in France with recurrent acute rhinopharyngitis managed by homeopathic or non-homeopa-

thic general practitioners; Trichard M., Chaufferin G., Dubreuil C., Nicoloyannis N., Duru G., Disease Management and Health Outcomes, (2004), 12 (6); 419-427.

Questo studio, condotto su 499 pazienti, ha messo in evidenza una maggiore efficacia e una migliore qualità di vita in pazienti trattati con medicinali omeopatici nelle rinofaringiti acute recidivanti del bambino, senza costi aggiuntivi per il sistema sanitario.

È oggi particolarmente sentita l'esigenza di confermare con studi sperimentali e/o osservazionali l'evidenza clinica della cura omeopatica oltre che, naturalmente, la causa della sua comprovata efficacia clinica. Nei protocolli di sperimentazione omeopatici esistono però esigenze antitetiche con quelle allopatriche: Disomogeneità della popolazione esaminata con relativo impianto di medicinali diversi per la medesima malattia, definizione della reattività del malato, individualizzazione del quadro morboso, fattori essenziali di individualizzazione della terapia al malato e non secondo protocolli generalizzati per patologia.

Dunque i medici, i Pediatri, sono chiamati a partecipare alle sperimentazioni, perché tanti malati possono beneficiare di terapie che hanno grosse potenzialità, soprattutto sull'organismo delicato del bambino. Quali i motivi della consultazione in pediatria?

- malattia acuta: infezioni respiratorie, allergie, patologie dermatologiche, patologie gastroenteriche, esantemi, altro (traumi, incidenti, ecc);
- patologie croniche: affezioni recidivanti vie aeree, allergie - eczemi, asma, patologie gastro-intestinali, disturbi del comportamento, del sonno, tic, paure, altro...

Quali i principali campi d'azione del medicinale omeopatico in Pediatria?

Sul bambino, più che in ogni altra età, l'Omeopatia può esercitare un ruolo primario nella Prevenzione Specifica e Aspecifica e nel Trattamento delle forme acute e croniche, da sola o integrata ad altre terapie.

La medicina omeopatica considera le cause esterne come fattori scatenanti un problema che ha la sua origine in un terreno non in equilibrio. Per poter fare Prevenzione è dunque necessario interpretare l'essere umano nello stato di carenza o di normalità.

Riconoscere la Costituzione prima delle differenziazioni prodotte dalla sofferenza e dalla malattia costituisce il fulcro dell'intervento sul paziente pediatrico

Sappiamo infatti che le leggi, quasi inesorabili della genetica e della ereditarietà, impongono ad ogni essere determinate caratteristiche psichiche e somatiche, nonché determinate predisposizioni morbose.

Il tempestivo riconoscimento delle note costituzionali (Fig. 2) arricchito eventualmente dalle disposizioni biotipologiche individuali è la condizione prima ed indispensabile perché l'arte medica possa intervenire quando la disfunzione è ancora allo stato potenziale, quando i segni psico-fisici sono ancora inconsistenti o solo apparenti poiché dissimulati da un benessere superficiale, quando anche il laboratorio, nonostante le più recenti ricerche, si mostra ancora avaro, quando cioè non si è manifestata la malattia conclamata Calcarea Carbonica (dall'*endoderma - brachitipo*) Bellissimo bambino ma spesso dotato di scarsa energia fisica e mentale con predominanza del tessuto adiposo su quello muscolo scheletrico.

Grossa testa, suda al cuoio capelluto e alla fronte specie quando dorme. Eczema su viso e natiche già dai primi giorni di vita. Ipertrofia ton-

sillare e linfatica, tende facilmente a suppurare.

Calmò, tranquillo, ben equilibrato. Paura del buio e di stare solo. Le paure si accentuano di notte trasformandosi in incubi. Pigro, predilige le occupazioni sedentarie. Lento a scuola. Dotato di eccellente memoria e intelligenza media è un "realizzatore".

Calcarea Phosphorica (*dall'ectoderma - longitipo*) Rimedio ad azione prevalente sul tessuto osseo per le conseguenze di un rapido accrescimento in lunghezza (dolori di crescita...). Morfologicamente piú magro, arti lunghi, torace allungato e appiattito in senso A-P. Iperτροφία adenoidea, palato ogivale. Agitato, piange facilmente, si sveglia di notte gridando e si calma dopo una poppata, dato il suo buon appetito. Un adolescente troppo grande per la sua età, sottile, curvo a livello dorsale. Alterna inappetenza a fame improvvisa, evacuazioni irregolari. Sono bimbi molto intelligenti, fantasia vivace ma pigri a scuola e con la mente vagante. Spesso colti da "cefalea"

da affaticamento mentale. Facili mentitori, piangono se smascherati. Bisognosi di affetto, tenerezze, incoraggiamento.

Non tollerano interferenze sulle loro decisioni.

Sulfur (*dal mesoderma - normotipo*) Strutturalmente il piú armonico, è anche il piú stenico, quello che "meglio si difende" avendo la tendenza dello Zolfo a "centrifugare" ed eliminare i rifiuti organici attraverso la pelle (acne, eczema, orticaria, psoriasi, foruncoli..) le mucose e le sierose (bronchite, asma, versamenti, diarrea..). Il bambino disintossicherà attraverso le eliminazioni cutanee (seborrea, eczema, foruncoli) e se sottoposto a terapie soppressive locali, ricorrerà alle escrezioni mucose (bruciori orifiziali, forme respiratorie catarrali, diarree e parassitosi, congiuntiviti, uretriti...). I sintomi diminuiscono col calore del letto e aumentano col clima caldo e secco. Adolescente muscoloso e sportivo che non ama lavarsi. Stando a metà tra le due Costituzioni estremepotrà evolvere verso uno stadio Carbonico: Sulfur

Grasso o Phosphorico: Sulfur magro o Muriatico.

Su tutte incombe **Calcarea Fluorica**, nota ereditaria di dimorfismo miasmatico, che può turbare e deviare dalla normale crescita fisica e mentale sotto forma di dismetria, devianza, anomalia, disfunzione, nota di eccentricità, di "follia" Ma come dice Luigi Turinese nel suo libro sulle Costituzioni : "Non esisterebbe l'arte senza il fluorismo" .

L'Omeopatia riequilibra le deviazioni dalla norma legate allo stato di patologia, non le tendenze innate (genetiche)!

Il bambino fornisce, a chi lo sa guardare con empatica obiettività, una miriade di dati fisici e mentali che costituiscono l'informazione di base per una corretta diagnostica omeopatica: l'aspetto fisico, il modo di entrare in studio, di afferrare, scartare, lanciare, osservare i giocattoli, di svestirsi, di reagire ad una parola a un gesto, di avvicinarsi al medico o meno, di parlargli, di toccare le cose che vede sul tavolo... tutto aiuta un primo inquadramento del paziente, prima ancora di qualunque dato anamnestico.

E poi l'anamnesi dettagliata, raccolta dai genitori, ordinando i dati in una scala gerarchica di importanza dei caratteri e tendenze fisiologiche e morbose, delle cause e degli eventi che hanno determinato l'eventuale stato patologico, permetterà al medico di emettere dapprima una diagnosi nosologica di malattia e parallelamente indirizzerà la scelta del medicinale Costituzionale o Biotipologico o, se trattasi di patologia acuta, di intervenire prontamente con le diluizioni adatte al trattamento delle patologie da poco insorte. Concetto diffuso è infatti quello che l'Omeopatia sia utile nella prevenzione ma troppo lenta nella patologia acuta.



Fig. 1 - Le costituzioni omeopatiche

Niente di più errato. È vero che all'esordio questa tecnica terapeutica fu applicata da Hahnemann e dai suoi allievi nella cura delle malattie croniche e gravi, ma solo perché all'epoca si faceva ricorso al medico quando il problema di salute era serio.....

Le madri sapevano che il "raffreddore" passava "tenendo al caldo" il bambino e così risparmiavano a lui terapie curative solo della loro ansiosa insicurezza e al Medico (allora con la M maiuscola) l'umiliazione di dover fornire un "consiglio" non sanitario ma di logica e popolare saggezza.

Dunque immediata la risposta al medicinale omeopatico sia che si vo-

glia attuare una terapia preventiva di terreno, sia che si voglia intervenire sulle patologie acute.

La mia esperienza quotidiana di medicina omeopatica e integrata sulle forme catarrali, sulle allergie, sui sintomi fastidiosi delle malattie esantematiche, sui disturbi del comportamento, del sonno, sulle patologie urinarie, sui disturbi gastroenterici... mi ha dato enorme sollievo in termini di atossicità (nessun effetto collaterale), di diminuzione delle patologie in bambini che divengono sempre più "immunocompetenti" perché guidati verso l'autoguarigione, di possibilità di cura di patologie che non trovano in medicina ufficiale farmaci adeguati, di sensibilizza-

zione della madre alle modalità reattive del proprio bambino.

L'Omeopatia è una realtà medica e farmaceutica. chiaramente Guarisce e allevia così tante sofferenze che la polemica sull'efficacia dei suoi medicinali è superata. Essa apporta soluzioni laddove l'allopattia non ne ha. È auspicabile un inserimento concreto delle MNC nell'ambito di un atteggiamento clinico ragionato, nella misura in cui il medico riesce a utilizzare quanto di più utile per il paziente ogni disciplina può offrire. L'omeopatia non è un "altra medicina": esiste una sola medicina, quella che unisce la conoscenza scientifica all'ascolto e all'osservazione minuziosa del paziente nella sua specificità.

La sindrome CATCH 22.

Rassegna della letteratura e descrizione di un caso clinico

V. Donghi¹, M. Patricelli², G. Weber¹, G. Chiumello¹

¹ Centro di Endocrinologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

² Laboratorio di Biologia Molecolare e Citogenetica, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

La sindrome CATCH 22

L'acronimo CATCH 22 (*Cardiac anomaly, Abnormal facies, Thymic hypoplasia, Cleft palate, Hypocalcemia, chromosome 22*) sta ad indicare un complesso sindromico di cui la sindrome di Di George (OMIM 188400), nella sua espressione completa, rappresenta la forma più grave. Da un punto di vista patogenetico la base di queste sindromi è un disturbo dell'embriogenesi della terza e quarta tasca branchiale e della cresta neurale riferibile a microdelezione del cromosoma 22 (22q11), che conduce a malformazioni multiorganiche.

Si descrive di seguito un caso clinico esemplificativo per la complessità delle problematiche illustrate e per la particolarità delle manifestazioni cliniche che pongono la Sindrome CATCH 22 tra le possibili diagnosi differenziali nei casi di ipocalcemia sintomatica.

Caso clinico

La piccola G.P. è nata alla 40° s.g. da parto eutocico, con un peso alla nascita di 3.500 g ed un periodo neonatale regolare. Fin dai primi giorni di vita presentava rigurgiti e vomiti frequenti con coliche gassose. A un mese di vita la bambina veniva rico-

verata per sospetta bronchiolite. All'obiettività toracica si riscontrava qualche sibilo; gli indici infiammatori erano normali con un quadro radiologico non significativo. Veniva pertanto iniziata una terapia con beta agonisti e steroidi. In seconda giornata di ricovero presentava arresto cardiocircolatorio con ripresa dopo massaggio cardiaco e ventilazione. Veniva eseguito ECG che evidenziava un allungamento del QT ed ecocardiogramma che mostrava ipocinesia biventricolare. All'emogasanalisi grave acidosi metabolica con marcata ipocalcemia (4.7 mg/dl) e fosforemia elevata (11.2 mg/dl). L'esame chimico fisico del liquor era nella norma.

La bambina veniva pertanto trasferita in UTI in ventilazione spontanea ed iniziava supplementazione di calcio e.v. con risoluzione del quadro di disfunzione cardiaca (normalizzazione del QT e della cinesi ventricolare).

Giungeva alla nostra attenzione in buone condizioni generali, neurologicamente adeguata, con un'ipercitabilità marcata, senza segni di tetania latente. Gli esami ematochimici mostravano un paratormone ai limiti inferiori di norma (14 pg/ml, v.n. 10-65) ed inadeguatamente basso rispetto ai valori di calcemia, compatibile con un quadro di ipoparatiroidismo primitivo. All'ecografia

del collo non erano visualizzabili immagini riferibili a timo nella sua abituale sede.

Fenotipicamente la bambina mostrava ipertelorismo, rime palpebrali strette, labbro superiore sottile rivolto verso il basso, palato ogivale.

In considerazione della mancata visualizzazione del timo all'ecografia, unitamente all'ipoparatiroidismo e alle sfumate note fenotipiche, nel sospetto di sindrome di Di George veniva effettuata analisi genetica specifica che confermava un cariotipo 46,XX con delezione del locus 22q11.2.

Data l'associazione di tale sindrome con anomalie a carico della tiroide, del rene e dell'encefalo, nella nostra paziente venivano eseguiti esami ematochimici (funzionalità epatica e renale) e strumentali (ecografia renale, ecografia cerebrale transfontanelle, EEG e RMN encefalo) per escludere eventuali alterazioni.

Il dosaggio delle sottopopolazioni linfocitarie evidenziava un basso livello di linfociti T circolanti e in particolare della componente dei CD4+, con dosaggio delle Ig sieriche nella norma.

Da un punto di vista terapeutico la correzione dell'ipocalcemia, effettuata inizialmente per via endovena, veniva successivamente condotta per via orale con somministrazione di calcio gluconato al 10% in associa-

zione ad alfacalcidolo. Il deficit immunologico rendeva necessaria una copertura antibiotica della durata complessiva di 4 mesi. Dato il riscontro di un discreto numero di reflussi gastroesofagei alla pHmetria esofagea, si impostava terapia con procinetico ed inibitore di pompa protonica, progressivamente sospesa nei mesi seguenti.

Ai controlli ambulatoriali successivi la bambina ha presentato un accrescimento staturale-ponderale adeguato, senza deficit neurologici né ritardo nell'acquisizione delle principali tappe di sviluppo. Attualmente il raggiungimento di un buon equilibrio fosfo-calcico ha permesso la completa sospensione della terapia sostitutiva.

Discussione

Nel 1965 il Dr. Angelo Di George descrisse per la prima volta un gruppo di bambini che presentavano assenza congenita del timo e delle paratiroidi e deficit dell'immunità cellulare ed ipotizzò che l'alterazione di sviluppo di queste strutture potesse essere determinata da un comune meccanismo disembrionogenetico (1). Successivamente altri lavori hanno aggiunto nuove conoscenze che hanno portato alla scoperta di una *microdelezione a carico del cromosoma 22 (22q11.2)* riscontrabile nella maggioranza dei pazienti affetti da Sindrome di DiGeorge (OMIM 188400), Sindrome Velocardiofaciale di Shprintzen (OMIM 192430) (2), Conotruncal Anomaly Face Syndrome (OMIM 188400), e in alcuni pazienti affetti da Sindrome cardiofaciale di Cayler (OMIM 125520) e Opitz G/BBB syndrome (OMIM 145410) (3, 4). L'evidenza di una comune base genetica ha determinato l'accorpamento di queste

sindromi in un unico quadro con espressività clinica altamente variabile, che attualmente è denominato "Sindrome CATCH 22" o "Sindrome da delezione 22q11".

Il meccanismo patogenetico responsabile delle malformazioni multior-gano riscontrabili nei pazienti affetti è un'*alterata embriogenesi* degli organi derivanti dalla terza e quarta tasca branchiale e dalle creste neurali.

Il quadro clinico della Sindrome CATCH 22 è estremamente eterogeneo. Le *dismorfie facciali* (5), responsabili della facies caratteristica, possono essere molto sfumate nel neonato e nel bimbo piccolo. La diagnosi deve quindi basarsi sulla presenza di altre anomalie associate. Tra queste le *anomalie cardiovascolari*, presenti nel 75-80% dei pazienti, rappresentano la causa principale di morbidità e mortalità e sono per la maggior parte difetti troncoconali (6). Le *anomalie del palato e della laringe* sono anch'esse caratteristiche di questa sindrome e possono portare ad una difficoltà nell'alimentazione nel periodo neonatale e successivamente conferire alla voce un timbro nasale (7, 8). Le caratteristiche fenotipiche sono riassunte nella tabella 1.

L'*ipocalcemia neonatale causata dall'ipoparatiroidismo* è una delle manifestazioni possibili di questa sindrome (7). I sintomi possono andare dal tremore, alla tetania, alle convulsioni fino all'arresto cardiocircolatorio, come nel nostro caso. La correzione dell'ipocalcemia sintomatica severa va effettuata con somministrazione di calcio (in fase acuta per via parenterale, con successivo passaggio alla somministrazione per via orale) associato a metaboliti attivi della vitamina D. Nelle forme di ipoparatiroidismo parziale, che rappresentano la maggior parte dei casi, la terapia può

essere gradualmente sospesa dopo normalizzazione dell'equilibrio fosfo-calcico, in genere dopo 1-2 anni di vita, come è avvenuto nel caso della nostra piccola paziente. I bambini affetti presentano inoltre un'aplasia o un'ipoplasia timica con conseguente *difetto immunologico* di gravità variabile. Il deficit riguarda i linfociti T e conduce, nella maggior parte dei casi, ad un basso livello di linfociti T circolanti, in particolare CD4+. L'immunodeficienza che ne deriva favorisce l'insorgenza di infezioni ricorrenti a carico delle alte vie aeree e dell'orecchio (9). Infine possono essere presenti *anomalie dello sviluppo neuropsicologico*, quali: ritardo nell'acquisizione delle tappe motorie, ritardo del linguaggio e, in epoca successiva, difficoltà di comunicazione, di attenzione, nonché un possibile deficit nell'area della processazione non verbale, nelle abilità visuo-spaziali, nella memoria verbale complessa, nell'attenzione, nella memoria visuo-spaziale e nella matematica (10). È stata inoltre descritta una maggior incidenza di patologie psichiatriche e anomalie cerebrali tra gli affetti (11, 12).

Conclusioni

La sindrome CATCH 22 è caratterizzata da un complesso quadro sintomatologico con alterazioni multi organo. La diagnosi è prevalentemente clinica e si basa sulla presenza di almeno tre delle seguenti condizioni: 1) anomalie cardiovascolari, 2) ipocalcemia neonatale, 3) dismorfie facciali, 4) ipoplasia timica. La conferma si ottiene poi con tecniche di citogenetica molecolare (FISH) che dimostrano la microdelezione nella regione 22q11.

La terapia di tale sindrome è sia medica che chirurgica. La terapia medi-

Tabella 1 - anomalie fenotipiche presenti nella sindrome CATCH 22

Anomalie Facciali	Anomalie cardiovascolari	Anomalie del palato
Viso allungato	Tetralogia di Fallot	Incompetenza velo-palatina
Rime palpebrali strette e rivolte verso l'alto	DIV	Palatoschisi (sottomucosa o totale)
Naso con radice allargata, punta bulbosa e ali ipoplasiche	Arco aortico interrotto di tipo B	Labio-palatoschisi
Bocca "a carpa"	Atresia polmonare	Ugola bifida
Filtro allungato	Tronco arterioso	
Padiglioni auricolari malformati e con impianto basso	Anomalie dell'arco aortico	
Micrognazia	DIA	
Ipertelorismo		

ca mira alla correzione degli squilibri del metabolismo fosfo-calcico, correlati all'ipoparatiroidismo, tramite supplementazioni di calcio per via parenterale (fase acuta) e orale (fase successiva), associate a metaboliti attivi della vitamina D. La terapia chirurgica della cardiopatia congenita deve essere valutata di caso in caso, sulla base della tipologia e della gravità della malformazione presentata, per poter definire al meglio la tempistica e le modalità di intervento. La gestione dei pazienti affetti da Sindrome CATCH 22, visto il quadro multisistemico, è dunque complessa e richiede la collaborazione di diversi specialisti.

Il caso clinico descritto dimostra come una presentazione fenotipica sfumata alla nascita e l'assenza di anomalie cardiache congenite possano rendere difficoltosa una diagnosi corretta. La sindrome CATCH 22

deve essere quindi tenuta in considerazione tra le possibili diagnosi differenziali in caso di ipocalcemia neonatale sintomatica.

Bibliografia

1. DiGeorge AM. Discussion on a new concept of the cellular basis of immunity. *J Pediatr* 1965; 67: 907-8.
2. Shprintzen. Velo-cardio-facial syndrome: 30 Years of study. *Dev Disabil Res Rev* 2008; 14 (1): 3-10.
3. Cuneo BF. 22q11.2 deletion syndrome: DiGeorge, velocardiofacial, and conotruncal anomaly face syndromes. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13 (5): 465-72.
4. Giannotti A, Digilio MC, Marino B, Mingarelli R, Dallapiccola B. Cayler cardiofacial syndrome and del 22q11: part of CATCH22 phenotype. *Am J Med Genet* 1994; 53: 303-4.
5. Kinouchi A, Mori K, Ando M, Takao A. Facial appearance of patients with conotruncal anomalies. *Pediatr Jpn* 1976; 17: 84.
6. McElhinney DB, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Goldmuntz E. Cardiovascular anomalies in patients diagnosed with

a chromosome 22q11 deletion beyond 6 month of age. *Pediatrics* 2001; 108: 104.

7. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet* 1997; 34: 798-804.
8. McDonald-McGinn DM, Kirschner R, Goldmuntz E, et al. The Philadelphia story: the 22q11.2 deletion: report on 250 patients. *Genet Couns* 1999; 10: 11-24.
9. Abbas FJ, McDonald-McGinn DM, Zackai E, Sullivan KE. Immunologic features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge/ Velocardiofacial syndrome). *J Pediatr* 2001; 139: 715-23.
10. Woodin M, Wang PP, Aleman D, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Moss E. Neuropsychological profile of children and adolescent with 22q11.2 microdeletion. *Genet Med* 2001; 3: 34-9.
11. Briegel W, Schneider M, Schwab KO. 22q11.2 deletion syndrome: behaviour problems of children and adolescents and parental stress. *Child Care Health Dev* 2008; 34 (6): 795-800.
12. Arriola-Pereda G, Verdú-Pérez A, de Castro-De Castro P. Cerebral polymicrogyria and 22q11 deletion syndrome. *Rev Neurol* 2009; 48: 188-90.