Vol. 16 - n. 3 - 2018
ISSN 2035-0678

RIVISTA ITALIANA di MEDICINA dell'ADOLESCENZA

Indexed in EMBASE/SCOPUS

EDITOR IN CHIEF
Gabriella Pozzobon

SENIOR EDITOR IN CHIEF
Vincenzo De Sanctis

Endo-Thal



Periodico quadrimestrale - Spedizione in abbonamento postale 45% - art. 2 comma 20/B legge 662/96 - Milano
In caso di mancata consegna restituire al mittente che si impegna a pagare la relativa tassa.

AUTORI
Graziano Barera
Diana De Bellis
Giulia De Iaco
Vincenzo De Sanctis
Paolo Del Barba
Salvatore Di Maio
Maria Pia Esposto
Rossella Gaudino
Marco Cesare Giussani
Maria Pia Guarneri
Chiara Marsigliante
Simonetta Marucci
Pierluigi Marzuillo
Antonina Orlando
Luca Pecoraro
Giorgio Piacentini

ORGANO UFFICIALE
sima
SOCIETÀ ITALIANA di MEDICINA dell'ADOLESCENZA

SCRIPTA MANENT EDIZIONI

SOCIETÀ ITALIANA di MEDICINA dell'ADOLESCENZA

Consiglio Direttivo



Presidente
Gabriella Pozzobon
Milano
pozzobon.gabriella@hsr.it



Past Presidente
Piernicola Garofalo
Palermo
piernicolagarofalo@alice.it



Vice Presidente
Rossella Gaudino
Verona
rossella.gaudino@univr.it



Tesoriere
Salvatore Chiavetta
Palermo
info@medicinadelladolescenza.com



Segretario
Giovanni Farello
L'Aquila
giovanni.farello@cc.univaq.it

Consiglieri



Carlo Alfaro
Napoli
carloalfaro@tiscali.it



Serenella Castronuovo
Roma
serenella.castronuovo@gmail.com



Armando Grossi
Roma
arma.gro@libero.it



Sabino Pesce
Bari
pscsbn@gmail.com



Rosalba Trabalzini
Roma
info@rosalbatrabalzini.it



Maurizio Tucci
Milano
maurizio.tucci@gmail.com

Organo di Controllo



Luca de Franciscis
Modena



Barbara Predieri
Roma



Andrea Vania
Salerno



Carissimi soci,

nel formulare, come di consueto nel numero di fine anno della Rivista, fervidi auguri a voi tutti per un Natale ricco di luce, grazia e amore, e un nuovo anno che risplenda di positività e speranza, voglio condividere con voi una riflessione che abbiamo maturato in una recente discussione collegiale noi del Consiglio Direttivo SIMA: come gli adolescenti attualmente "facciano notizia", venendo alla ribalta della cronaca per fatti luttuosi seguiti da blog, talk show e social del solito mercato mediatico. Questo perché gli adolescenti sono le prime vittime di una società complessa che rischia di perdere i suoi figli nell'età più fragile. Non a caso, nell'attuale scenario internazionale, le problematiche adolescenziali appaiono quanto mai significative per la tutela della salute globale: la salute degli adolescenti è al centro dell'iniziativa lanciata nel 2017 da OMS e altri partner delle Nazioni Unite, dal nome "Azione accelerata per la salute degli adolescenti (AA-HA!)", con lo scopo di cambiare il modo in cui i Paesi affrontano la salute degli adolescenti, aiutando i governi a progettare risposte complete e globali che soddisfino le esigenze dei ragazzi e delle loro comunità. Il rapporto definisce gli adolescenti una "centrale elettrica del potenziale umano", e denuncia come i dati mondiali mostrino che i programmi di salute materna e infantile non sono sostenuti nell'adolescenza, con la conseguenza che alla riduzione della mortalità infantile non corrisponde una simile riduzione delle morti tra adolescenti. L'adolescenza è un momento critico e impegnativo del ciclo esistenziale, in cui le persone diventano individui indipendenti, creano nuove relazioni, sviluppano abilità sociali e apprendono comportamenti che durano il resto della loro vita. In questa transizione neurologica, fisica ed emotiva dall'infanzia all'età adulta, i giovani sono esposti a una serie di rischi per la salute, che rappresentano altrettante sfide per gli adulti preposti alla loro tutela: alcol e droghe, violenza (bullismo, sfruttamento o abuso sessuale, omicidio, traffico di bambini, lavoro minorile), incidenti stradali, depressione, ansia, autolesionismo, dipendenza da internet e videogiochi, disturbi alimentari, suicidio, malattie sessualmente trasmissibili, gravidanza adolescenziale, problemi di salute mentale, diseguaglianza sociale, discriminazione razziale per le minoranze etniche o sessuali. L'OMS ricorda che circa 3000 adolescenti muoiono ogni giorno nel mondo; nel 2016, più di 1,1 milioni di adolescenti di età compresa tra 10 e 19 anni hanno perso la vita, principalmente per cause prevenibili. Di fronte agli adolescenti degli innumerevoli fatti di cronaca che li vedono tragici protagonisti, la nostra Società non propone ricette magiche, che non esistono, purtroppo, ma, in accordo con le linee guida internazionali, soluzioni improntate ai principi di prevenzione e informazione. I forti cambiamenti societari che hanno via via stigmatizzato i comportamenti "normativi" dei genitori, ritenendoli obsoleti e diseducativi, a favore di un atteggiamento puramente affettivo e di sostegno senza limiti di desideri e scelte, ha finito per scaricare sugli adolescenti il compito di "educarsi" da soli, nel bene e nel male. La sovra-diffusione della rete e la fisiologica necessità dell'adolescente di "uniformarsi" alle mode e alle tendenze dettate dal "branco" hanno creato la drammatica emergenza educativa e sociale di questi tempi. Per noi della SIMA, è ora di occuparsi seriamente dei nostri adolescenti, con programmi specifici di prevenzione che investano tutte le agenzie preposte alla tutela e formazione dei giovani, famiglia, scuola, educatori, operatori sportivi, medici. Solo unendo competenza e capacità di raggiungere capillarmente tutti gli attori dell'assetto societario si potranno ottenere risultati tangibili nell'intercettazione del disagio adolescenziale. Una battaglia difficile, ma che merita di essere combattuta fino in fondo. Ne va del futuro dell'umanità. Buon Natale!

Gabriella Pozzobon
Presidente SIMA

Vol. 16 - n. 3 - Settembre-Dicembre 2018

Rivista Italiana di MEDICINA dell'Adolescenza

ORGANO UFFICIALE

SIMA
SOCIETÀ ITALIANA di MEDICINA dell'ADOLESCENZA

DIRETTORE SCIENTIFICO
Gabriella Pozzobon *(Milano)*

SENIOR EDITOR IN CHIEF E FONDATORE DELLA RIMA
Vincenzo De Sanctis *(Ferrara)*

COMITATO EDITORIALE
Carlo Alfaro *(Napoli)*
Silvano Bertelloni *(Pisa)*
Serenella Castronuovo *(Roma)*
Antonietta Cervo *(Pagani, Salerno)*
Salvatore Chiavetta *(Palermo)*
Luca de Franciscis *(Salerno)*
Teresa De Toni *(Genova)*
Salvatore Di Maio *(Napoli)*
Giovanni Farello *(L'Aquila)*
Piernicola Garofalo *(Palermo)*
Rossella Gaudino *(Verona)*
Armando Grossi *(Roma)*
Sabino Pesce *(Bari)*
Carlo Pintor *(Cagliari)*
Giuseppe Raiola *(Catanzaro)*
Leopoldo Ruggiero *(Lecce)*
Giuseppe Saggese *(Pisa)*
Tito Livio Schwarzenberg *(Roma)*
Rosalba Trabalzini *(Roma)*
Maurizio Tucci *(Milano)*
Andrea Vania *(Roma)*

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD
German Castellano Barca *(Torrelavega, Spain)*
Monica Borile *(El Bolson, Argentina)*
Heba Elsedfy *(Cairo, Egypt)*
Bernadette Fiscina *(New York, USA)*
Daniel Hardoff *(Haifa, Israel)*
Karaman Pagava *(Tbilisi, Georgia)*
Ashraf Soliman *(Doha, Qatar)*
Joan-Carles Suris *(Lausanne, Switzerland)*

STAFF EDITORIALE
Direttore Responsabile **Pietro Cazzola**
Direzione Scientifica **Donatella Tedeschi**
Direzione Marketing e PR **Manuela Pavan**
Comunicazione e Media **Ruben Cazzola**
Grafica e Impaginazione **Cinzia Levati**
Affari Legali **Avv. Loredana Talia (MI)**

SCRIPTA MANENT EDIZIONI

Scripta Manent s.n.c. Via M. Gioia, 41/A - 20124 Milano
Tel. 0270608060
E-mail: info@edizioniscriptamanent.eu

Registrazione Tribunale di Milano n. 404 del 23/06/2003

Stampa: Lalitotipo s.r.l.
Settimo Milanese (MI)

Edizioni Scripta Manent s.n.c. non è responsabile di foto, figure e tabelle che sono state fornite dagli Autori sotto la loro responsabilità.

Abbonamento annuale (3 numeri) Euro 30,00. Pagamento tramite bonifico bancario:
UNICREDIT Milano
IBAN: IT16 D0200801749000104498243
INTESTATO A: Edizioni Scripta Manent snc
Edizioni Scripta Manent s.n.c., via Melchiorre Gioia 41/A, 20124 Milano

È vietata la riproduzione totale o parziale, con qualsiasi mezzo, di articoli, illustrazioni e fotografie senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.
L'Editore non risponde dell'opinione espressa dagli Autori degli articoli e delle immagini da loro utilizzate.
Ai sensi della legge 675/96 è possibile in qualsiasi momento opporsi all'invio della rivista comunicando per iscritto la propria decisione a: Edizioni Scripta Manent s.n.c. Via M. Gioia, 41/A - 20124 Milano

Sommario

Editoriale *pag. 81*
Gabriella Pozzobon

Ipercolesterolemia e rischio cardiovascolare in età pediatrica e adolescenziale: Diagnosi e trattamento (Parte seconda) *pag. 83*
Marco Cesare Giussani, Antonina Orlando

Ma i giovani sanno che il fumo fa male? *pag. 91*
Luca Pecoraro, Maria Pia Esposto, Giorgio Piacentini, Rossella Gaudino

CASE REPORT
Il paziente adolescente asmatico: storia di una tosse inascoltata *pag. 95*
Diana De Bellis, Paolo Del Barba, Maria Pia Guarneri, Graziano Barera

ESPERIENZE SUL CAMPO
Disturbi del comportamento alimentare ed iperattività: nuove teorie *pag. 99*
Simonetta Marucci, Giulia De Iaco, Chiara Marsigliante

Endo-Thal
Studio retrospettivo sulla crescita staturale post-menarca ed evoluzione dei flussi mestruali nelle ragazze con β-thalassemia major: correlazioni con l'età al menarca e la terapia chelante *pag. 103*
Salvatore Di Maio, Pierluigi Marzuillo, Vincenzo De Sanctis

Ipercolesterolemia e rischio cardiovascolare in età pediatrica e adolescenziale. Diagnosi e trattamento (Parte seconda)

Marco Cesare Giussani [1], Antonina Orlando [2]

[1] Pediatra di Famiglia Gruppo di Studio Ipertensione Arteriosa e Rischio Cardiovascolare Società Italiana di Pediatria, Milano;
[2] Biologa, Specialista in Scienze dall'Alimentazione. Università degli Studi di Milano Bicocca, Milano.

Riassunto

Valori elevati di colesterolo sono riscontrabili in una discreta quota di bambini e ragazzi. Anche se la familiarità per dislipidemia può essere un indicatore importante, l'unico modo per porre diagnosi di ipercolesterolemia è quello di dosare il profilo lipidico. L'ipercolesterolemia poligenica comune è la forma più frequente di dislipidemia in età pediatrica, tuttavia studi recenti hanno evidenziato che anche l'ipercolesterolemia familiare ha una prevalenza superiore a quanto ritenuto in precedenza. I soggetti affetti da ipercolesterolemia familiare hanno un elevato rischio di andare incontro a malattie cardiovascolari precoci, se non vengono attivati degli opportuni trattamenti anche farmacologici. Non è stato definito se anche nell'ipercolesterolemia poligenica si configuri un rischio di precoci patologie cardiovascolari, tuttavia un aumento dei valori di colesterolemia deve essere considerato parte di una complessiva valutazione del rischio cardiovascolare e consigliare l'adozione di opportune misure dietetico-comportamentali a partire dall'età pediatrica. Scopo di questa seconda parte del lavoro è di proporre una guida pratica per la prevenzione, l'individuazione dei soggetti a rischio, la diagnosi e il trattamento dell'ipercolesterolemia.

Parole chiave: *Ipercolesterolemia, bambini, adolescenti, rischio cardiovascolare.*

Hypercolesterolemia and cardiovascular risk in children and adolescents. Second part. Diagnosis and treatment.

Summary

A non-negligible percentage of children and adolescents has elevated plasma cholesterol levels. Although the familiarity for dyslipidemia may be an important factor, the only way to diagnose hypercholesterolemia is to measure the lipid profile. Polygenic hypercholesterolemia is the most common form of dyslipidaemia in children. However, recent studies have shown that familial hypercholesterolemia has a prevalence much higher than previously thought. Individuals with familial hypercholesterolemia have a high risk of developing early cardiovascular disease if not properly treated, also with drugs. Although it has not been established whether there is a risk of early cardiovascular disease in polygenic hypercholesterolemia, an increase in cholesterol levels should be considered a cardiovascular risk factor and suggest the use of appropriate dietary-behavioral measures starting from pediatric age. The purpose of this second part of the review is to propose a practical guide for the prevention, diagnosis and treatment of hypercholesterolemia and for the identification of at risk subjects.

Key words: *Hypercholesterolemia, children, adolescents, cardiovascular risk.*

La diagnosi di ipercolesterolemia

Se escludiamo le forme di ipercolesterolemia familiare omozigote dove possono essere presenti xantomi e xantelasmi anche nel bambino, tutte le altre forme di ipercolesterolemia non danno nessuna evidente manifestazione clinica prima dell'esordio delle patologie cardiovascolari. Pertanto l'unico modo per porre diagnosi è quello di eseguire un dosaggio del colesterolo. Tuttavia la presenza di xantomi e xantelasmi nel gentilizio possono essere elementi di sospetto clinico. Rispetto alla opportunità di eseguire un dosaggio della colesterolemia in età pediatrica vi sono opinioni controverse tra chi sostiene lo screening mirato solo ai figli di genitori ipercolesterolemici (o nei quali non sia disponibile una attendibile informazione familiare) e chi invece propende per lo screening universale. L'*American Academy of Pediatrics* che fino a pochi anni fa sosteneva l'opportunità di uno screening mirato, attualmente ha modificato le indicazioni consigliando un dosaggio del profilo lipidico a tutti i bambini tra i nove e gli undici anni

Giussani MC, Orlando A. Ipercolesterolemia e rischio cardiovascolare in età pediatrica e adolescenziale: Fisiopatologia, epidemiologia e valori di riferimento (Prima parte). Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescenza. 2018; 16,1:3-7.

da ripetere a diciotto (1, 2). Alla luce dei nuovi dati sulla prevalenza delle ipercolesterolemie familiari eterozigoti, considerando la precocità delle manifestazioni cardiovascolari in coloro che ne sono affetti, la possibilità di una efficace terapia e il fatto che molti genitori non sono a conoscenza dei loro valori di colesterolemia sembrerebbe opportuno uno screening universale che tra l'altro potrebbe permettere, attraverso il bambino, di diagnosticare anche nuovi casi non noti nel resto della famiglia (3). Certamente l'esecuzione di un dosaggio del colesterolo in età pediatrica e adolescenziale comporterebbe nella maggior parte dei casi il riscontro di forme poligeniche nelle quali non è stato ancora chiarito se vi sia un effettivo aumento del rischio di maggiore precocità nell'insorgenza di malattie cardiovascolari (4). Tuttavia è noto che l'ipercolesterolemia è soggetta al fenomeno del "*trascinamento*" per cui bambini con valori elevati di colesterolo hanno buone probabilità di diventare adulti ipercolesterolemici (5). Pertanto, una valutazione complessiva del rischio cardiovascolare anche di questi soggetti e la messa in atto di corrette misure dietetiche-comportamentali risulterebbero comunque opportune.
Una volta evidenziata una ipercolesterolemia è necessario escludere la presenza di forme secondarie ad altre patologie.
Le forme familiari omozigoti o a doppia eterozigosi presentano dei valori di colesterolo così alti (LDL colesterolo anche superiore a 500 mg/dl) da non lasciare margini a dubbi, mentre valori di colesterolemia elevati, ma non elevatissimi, si pongono in diagnosi differenziale tra una ipercolesterolemia poligenica e una familiare eterozigote, anche se quest'ultima dovrebbe caratterizzarsi, in linea generale, da valori più alti di colesterolo. In questi casi è fondamentale l'analisi dell'albero genealogico (Figura 1).
L'ipercolesterolemia familiare autosomica dominante deve prevedere lo stesso difetto in uno dei genitori indipendentemente dal sesso e risalendo nel gentilizio si dovranno evidenziare altri casi di ipercolesterolemia e/o di patologie cardiovascolari precoci. Tuttavia si dovrà porre attenzione a individuare e non considerare le eventuali forme poligeniche e le iperlipemie combinate eventualmente presenti nella famiglia.
L'analisi genetica conferma con certezza la diagnosi e il rischio di ricorrenza in una famiglia, ma è costosa, non sempre praticabile e qualche volta può non essere risolutiva in quanto potrebbero essere coinvolte delle mutazioni genetiche non ancora note. Tuttavia, l'individuazione di una specifica mutazione di un gene correlato a ipercolesterolemia familiare in un soggetto appartenente a una data famiglia consente una analisi genetica nel resto del gentilizio molto più semplice e rapida in quanto la ricerca verrà effettuata solo ed esclusivamente per quel gene. Infine, sono stati messi a punto dei criteri clinici, detti di Simon Broome (6), per la diagnosi di certezza o di fondata probabilità di ipercolesterolemia familiare riportati nella Tabella 1.

Figura 1.
Esempio di albero genealogico in famiglia con probabile ipercolesterolemia familiare eterozigote.

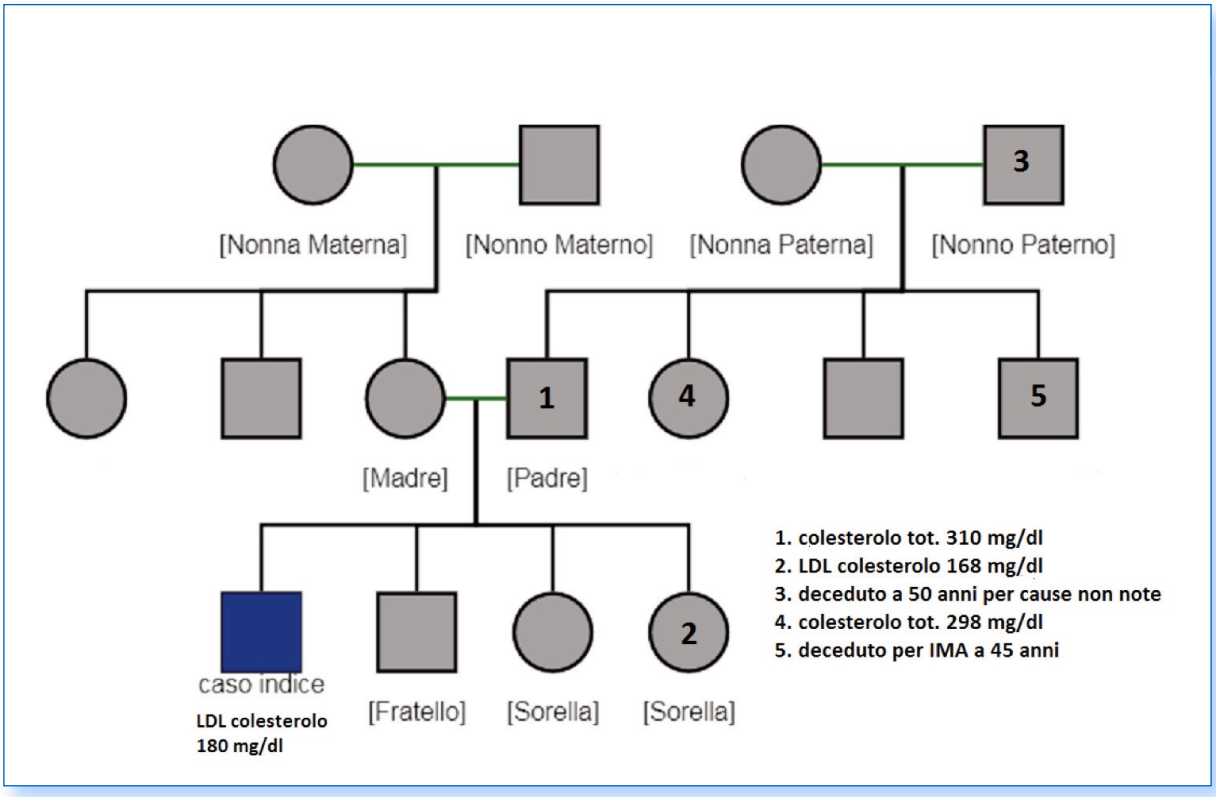


Tabella 1.
Criteri di Simone Broome per la diagnosi di ipercolesterolemia familiare.

Criterio	Descrizione
A	colesterolo totale > 290 mg/dl negli adulti o > 259 mg/dl in soggetti < 16 anni
	oppure
	colesterolo LDL > 189 mg/dl negli adulti o > 155 mg/dl in soggetti < 16 anni
B	xantomi tendinei nel probando o nei parenti di primo grado
C	analisi molecolare di mutazione nei geni LDLR o APOB o PCSK9
D	Storia familiare di infarto miocardico prima dei 50 anni in parenti di secondo grado
	o prima dei 60 in parenti di primo grado
E	Storia familiare di valori di colesterolo totale > 290 in parenti di primo o secondo grado
Diagnosi	**Definita** se contemporaneamente presenti criteri A+B oppure A+C
	Probabile se contemporaneamente presenti criteri A+D oppure A+E

Prevenzione e trattamento

I bambini e i ragazzi con ipercolesterolemia, ma anche quelli con valori di colesterolo borderline, sono soggetti nei quali si configura un aumentato rischio cardiovascolare. Andranno, quindi, attentamente valutati per la eventuale presenza di altri fattori di rischio quali: eccesso ponderale, ipertensione arteriosa, alterazioni del metabolismo glucidico (con particolare attenzione all'iperinsulinemia), aumento dei valori di acido urico. Andranno, inoltre, evitati stili di vita non salutari come la scarsa attività fisica e l'esposizione al fumo sia attivo che passivo.
Il trattamento dell'ipercolesterolemia può essere solo dietetico-comportamentale o anche farmacologico. Nelle forme poligeniche, dove prevalgono errate abitudini alimentari e stili di vita non salutari, l'intervento dietetico-comportamentale può essere molto efficace se non risolutivo, mentre nelle forme a maggiore prevalenza genetica occorrerà spesso ricorrere anche alla terapia farmacologica. Tuttavia, anche in questi casi delle misure dietetiche-comportamentali andranno sempre instaurate in quanto consentono di ridurre il dosaggio dei farmaci. L'obiettivo principale del trattamento dietetico-comportamentale è quello di instaurare delle abitudini alimentari corrette che abbiano le maggiori probabilità di mantenersi nel tempo, fino all'età adulta.

Principi del trattamento dietetico-comportamentale

Spesso il primo approccio alimentare per la cura della dislipidemia è l'eliminazione di alcuni alimenti definiti "*aterogeni*" perché ad alto contenuto di grassi con il risultato di proporre delle diete ipolipidiche.
Le diete ipolipidiche, in età pediatrica, restano ancora ampiamente dibattute, sia per ciò che riguarda la sicurezza sulla crescita sia per la loro efficacia sul miglioramento dello stesso quadro lipidico. L'eccesiva riduzione della quota lipidica può, infatti, comportare: un aumento del consumo di zuccheri semplici che peggiora sia il metabolismo glucidico che il quadro lipidico (aumento della trigliceridemia e riduzione dei valori di HDL), un ridotto intake di micronutrienti, soprattutto vitamine liposolubili e calcio (contenuto in latti e derivati), e un deficit di acidi grassi essenziali.
È importante sottolineare che il bambino, anche in caso di dislipidemia, deve seguire un'alimentazione varia ed equilibrata e che la quantità di calorie derivata dai lipidi deve comunque essere intorno al 30% per evitare sia eccessi calorici che carenze nutrizionali.
La dietoterapia per il trattamento dell'ipercolesterolemia in età pediatrica è rivolta principalmente alla limitazione dell'assunzione di colesterolo e di acidi grassi saturi, mantenendo un rapporto favorevole fra acidi grassi saturi, mono e polinsaturi, soprattutto essenziali.
La dieta ideale per il trattamento dell'ipercolesterolemia in bambini di età superiore ai due anni dovrebbe avere le seguenti caratteristiche generali:

- Proteine: 12-15% delle calorie totali (con rapporto proteine animali e vegetali di 1:1)
- Carboidrati: 55-60% delle calorie totali (con rapporto carboidrati complessi e semplici di 3:1)
- Lipidi: meno del 30% delle calorie totali, con una corretta suddivisione tra acidi grassi saturi (<10% del totale), monoinsaturi (10-15%) e polinsaturi (5-10%) utilizzando solo oli vegetali
- Colesterolo: preferibilmente <100mg ogni 1000 calorie della dieta
- Fibre: quota calcolata in base alla formula g/die=5+ età del bambino (in anni).

Queste misure dietetiche, anche in bambini più piccoli ma comunque superiori ai due anni, non interferiscono con i normali processi di crescita e di sviluppo. In particolare la riduzione degli acidi grassi saturi dal 15 al 6% delle calorie totali è in grado di ridurre dell'11% l'LDL colesterolo (7).
Lo studio DISC, condotto per tre anni su un'ampia coorte di bambini di età prepuberale, ha dimostrato che un regime dietetico con una riduzione dell'introito di lipidi è efficace nel ridurre il colesterolo LDL di circa il 15% ma non influenza la crescita staturale dei bambini (8).
Nello specifico, gli obiettivi proposti possono essere raggiunti con i seguenti suggerimenti suddivisi per tipo di alimento e frequenza settimanale di assunzione:

1. Latticini: Evitare prodotti derivati da latte intero utilizzando latte e yogurt parzialmente scremati. Limitare l'assunzione di formaggi, sono concessi 1-2 volte a settimana formaggi freschi, come mozzarella, ricotta, crescenza, caprino fresco. Meglio evitare o ridurre al minimo il consumo di formaggi stagionati (grana, emmenthal, ecc.).
2. Carni: Evitare le carni grasse e privilegiare le carni magre,

come petto e coscia di pollo o tacchino, coniglio o lonza di maiale.

3. Carni trasformate: Evitare l'uso abituale di salumi e insaccati (salame, coppa, pancetta, mortadella, ecc.). Sono concessi 1 volta la settimana affettati magri (se possibile privati del grasso visibile) come prosciutto crudo, cotto, bresaola, affettato di pollo o tacchino.
4. Pesce: Aumentare il consumo di tutto il pesce, in particolare di quello ricco di omega 3 come il pesce azzurro, mentre altri prodotti della pesca quali gamberi, gamberetti, frutti di mare, possono essere consumati solo occasionalmente.
5. Uova: Concesso un uovo a settimana.
6. Cereali: Pane, pasta, riso, farro, orzo, mais e tutti i cereali sono privi di colesterolo. Attenzione però ai prodotti trasformati che vengono abbinati a burro, strutto, grassi trans. Evitare dolci confezionati (brioche, torte, biscotti, merendine e prodotti da forno in genere), piadine, pasta brisè o pasta sfoglia. Preparazioni domestiche di dolci possono meglio controllare la quantità e la qualità dei grassi delle ricette. Si consigliano i cereali integrali per aumentare l'assunzione di fibra.
7. Grassi: Evitare i grassi di origine animale, come burro, margarina e strutto. Evitare gli alimenti che contengono grassi idrogenati (acidi grassi trans), olio di cocco e olio di palma. Fare quindi attenzione alle etichette. Evitare maionese, salse in genere, fritture o l'utilizzo anche in forno di prodotti già impanati.
   È consigliabile l'utilizzo di olio extravergine di oliva e di oli mono o polinsaturi (girasole, mais) sempre a crudo.
8. Frutta: Assumere quotidianamente 2-3 porzioni di frutta fresca di stagione. Limitare il cocco (ricco di grassi saturi).
9. Verdura: Assumere quotidianamente 2-3 porzioni di verdura.
10. Legumi: Si consiglia di consumare legumi (compresa la soya) almeno 2 volte a settimana.

È consigliabile consumare, con una certa regolarità, pasti "*vegetariani*", cioè privi di alimenti di origine animale, in modo da ridurre l'introito di colesterolo.
Anche i metodi di cottura sono importanti. Si devono evitare le fritture e la cottura dei grassi che ne comportano una degradazione, sono invece consigliate cotture in pentola antiaderente, al vapore, al forno. A cottura ultimata si potrà aggiungere olio a crudo in particolare è da preferire quello extravergine di oliva (9) .

Ruolo degli Integratori alimentari/nutraceutici

Attualmente è disponibile un'ampia categoria di sostanze terapeutiche non tradizionali che possono essere utilizzare in caso di pazienti che, malgrado abbiano corretto i propri stili di vita, continuano ad avere livelli di colesterolo totale e LDL moderatamente al di sopra dei valori normali.
L'impiego di queste sostanze, se la terapia dietetica si è rilevata insufficiente, è stato suggerito recentemente dalle Linee Guida delle Società Europee di Cardiologia e Aterosclerosi (10). Va sottolineato che queste raccomandazioni sono valide per gli adulti, mentre per l'età evolutiva al momento non sono disponibili precise indicazioni. Tra le sostanze che possono avere effetti favorevoli sulla colesterolemia si possono distinguere gli integratori alimentari e gli alimenti funzionali (nutraceutici). I primi sono prodotti alimentari destinati ad integrare le normali diete, come, ad esempio i fitosteroli, gli omega-3 e le proteine della soia. Mentre i nutraceutici sono sostanze di estrazione naturale come le monacoline (riso rosso fermentato) e i policosanoli (11). Per molti di questi prodotti di origine vegetale esistono evidenze scientifiche (studi sperimentali e clinici) che definiscono i loro meccanismi d'azione e dimostrano la loro efficacia clinica e sicurezza d'impiego. Queste sostanze svolgono peculiari effetti sul metabolismo lipidico, con riduzione dei valori di colesterolemia pari al 10% - 20%.
In questa rassegna verrà discusso l'effetto di alcune di queste sostanze. Gli omega-3 sono una categoria di acidi grassi essenziali polinsaturi (l'acido alfa linoleico (ALA), acido eicosapentaenoico (EPA) e acido docosaesaenoico (DHA) presenti soprattutto a livello delle membrane cellulari dove svolgono sia funzioni strutturali che di regolazione metabolica. Negli ultimi trenta anni, l'interesse della comunità scientifica nei confronti degli acidi grassi polinsaturi omega 3 (n-3 PUFA) è cresciuto in virtù della constatazione epidemiologica della bassa incidenza di eventi cardiovascolari in popolazioni che consumano grandi quantità di pesce. È stato infatti osservato che le popolazioni eschimesi, ancora residenti nei paesi di origine, avevano un'incidenza di cardiopatia ischemica 10 volte inferiore rispetto a quelli emigrati in paesi industrializzati, e questo è stato correlato al fatto che primi consumavano una dieta 5 volte più ricca in n-3 PUFA. Numerosi studi hanno successivamente confermato la cardioprotezione offerta dal consumo di pesce e dell'olio di pesce. Questa cardioprotezione correlata agli acidi grassi omega 3 sarebbe dovuta ai diversi meccanismi che ne spiegano l'effetto ipocolesterolemico, come la riduzione dei livelli circolanti di lipoproteine aterogene VLDL e LDL, la ridotta sintesi endogena del colesterolo e il ridotto assorbimento intestinale del colesterolo e l'incrementata clearance epatica delle LDL. Il costo, la scarsa disponibilità e le non corrette abitudini alimentari limitano il consumo di pesce tra i bambini, nei quali l'apporto con la dieta di omega 3 può essere particolarmente scarso. Potrebbe essere, dunque, necessaria nei soggetti ipercolesterolemici la supplementazione mediante integratori alimentari per ottenere la dose giornaliera raccomandata (250-500 mg).
L'effetto ipocolesterolemizzante degli steroli vegetali (beta-sitosterolo, campesterolo, stigmasterolo, ecc.) si basa sul fatto che i fitosteroli hanno una struttura chimica molto simile al colesterolo, dunque agiscono mediante meccanismo competitivo riducendone l'assorbimento a livello intestinale. Esiste un grande interesse nei confronti dell'effetto clinico ipocolesterolemizzante dei fitosteroli e le loro proprietà sono state confermate in una vasta gamma di studi clinici effettuati su diverse categorie di popolazione tra cui

anche bambini. L'insieme dei dati clinici è concorde nel dimostrare che il consumo giornaliero di 1-3 g di fitosteroli riduce i livelli di colesterolo LDL del 5%-15%, senza effetti significativi sul colesterolo HDL o sui trigliceridi (12). L'interesse per i fitosteroli ha portato l'industria a produrre vari alimenti arricchiti (oli, condimenti per insalata, prodotti a base di carne, bevande ipocaloriche, cereali e bevande a base di latte fermentato). Tuttavia, se è stato dimostrato un effetto sulla riduzione della colesterolemia, attualmente non ci sono prove che il consumo continuativo di fitosteroli sia associato a una diminuzione delle patologie cardiovascolari, in quanto un eccessivo consumo di steroli vegetali potrebbe aumentare il deposito di queste stesse sostanze nei tessuti vascolari e, inoltre, avere anche un effetto di riduzione dell'assorbimento di vitamine e fattori ad azione antiossidante, quali: vitamina E, carotenoidi e licopene. Un utilizzo moderato di alimenti con aggiunta di fitosteroli potrebbe avere un ruolo nel controllo della colesterolemia, soprattutto se associato a un aumento del consumo di frutta e verdura che già li contengono naturalmente.

Gli isoflavoni della soia appartengono alla famiglia dei fitoestrogeni, un gruppo eterogeneo di più di 4000 sostanze, la cui azione è stata ipotizzata essere simile a quella degli estrogeni. La più recente ricerca clinica e preclinica su sostanze presenti o derivate dalla soia prende avvio dai numerosi studi epidemiologici relativi alle popolazioni orientali la cui alimentazione è tipicamente ad alto contenuto di soia. Numerosi dati preclinici dimostrano effetti metabolici importanti degli isoflavoni sul distretto cardiovascolare e di conseguenza una riduzione significativa dell'incidenza di malattie cardiovascolari dovuta alla riduzione del livello di colesterolo totale e di colesterolo LDL. Questo in relazione alla presenza nel seme della soia di fibre, lecitina, fitosteroli e isoflavoni (13). Tuttavia, i dati della letteratura obbligano ad alcune avvertenze circa l'uso dei fitoestrogeni soprattutto nei bambini, in quanto rischi e benefici sono tuttora oggetto di valutazione.

Il riso rosso fermentato è riconosciuto dalla farmacopea cinese (1300 d.C.) come alimento in grado di apportare benefici alla salute. Oggi, in seguito a diversi studi scientifici, si trovano sul mercato molti integratori alimentari a base di riso rosso fermentato ed il loro impiego è quasi tutto concentrato nel trattamento delle ipercolesterolemie lievi. Il meccanismo d'azione ipolipemizzante degli estratti di questo alimento è paragonabile a quella dei farmaci in grado di bloccare la sintesi endogena di colesterolo a livello enzimatico. La fermentazione del riso si ottiene mediante l'impiego di ceppi selezionati di muffe (come il *Monascus purpureus*), in grado di produrre elevate concentrazioni di monacolina K (anche conosciuta come lovastatina), precursore di un'intera classe di farmaci, le statine, considerate come i farmaci più importanti per il controllo del colesterolo. Studi condotti in Cina hanno evidenziato, dopo otto settimane di utilizzo, una diminuzione del 23% del colesterolo totale, del 31% delle LDL e del 34% dei trigliceridi mentre i livelli di HDL erano aumentati del 20% (14). Fin dall'inizio della commercializzazione una delle controindicazioni che accompagnava l'utilizzo di integratori a base di riso rosso era l'associazione con l'impiego di statine sintetiche. Il motivo è l'analogo meccanismo d'azione che potrebbe generare un notevole aumento degli effetti collaterali (mialgie, danni epatici e renali). Il fatto che la monocolina K sia a tutti gli effetti una statina, una categoria di farmaci che viene utilizzata con particolari attenzioni in età pediatrica, ne sconsiglia l'uso soprattutto nel bambino senza uno stretto controllo medico, cosa che potrebbe facilmente accadere in quanto commercializzata come integratore alimentare anche in erboristeria o in altri canali non tradizionali.

In conclusione, in età pediatrica e adolescenziale può essere opportuna una dieta ricca di alcuni alimenti che possono avere degli specifici meccanismi di azione utili al controllo della colesterolemia (soya, steroli vegetali naturalmente contenuti in frutta e verdura oppure aggiunti in alimenti trattati) ed eventualmente con integrazione di omega 3, in caso di ridotto consumo di pesce. Per i nutraceutici il giudizio, allo stato attuale, è sospeso e in linea generale l'uso non è consigliabile.

Trattamento farmacologico

Nelle ipercolesterolemie familiari omozigoti o a doppia eterozigosi i valori di colesterolo sono così elevati e la possibilità di un evento cardiovascolare già in età pediatrica così concreta da rendere indispensabile un intervento farmacologico il più precoce possibile, a volte associato a un trattamento aferetico volto a rimuovere selettivamente il colesterolo circolante (15).

Nelle forme di ipercolesterolemia non così gravi, nelle quali un trattamento dietetico-comportamentale ben condotto per almeno tre/sei mesi non si è dimostrato sufficiente a riportare i valori di colesterolemia in un range accettabile (in pratica le forme familiari eterozigoti), si dovrà prendere in considerazione l'opzione farmacologica, discutendo approfonditamente con i genitori i rapporti di rischio/beneficio di un trattamento che ha senso solo se mantenuto nel tempo.

Nella Tabella 2 è schematicamente riportata l'evoluzione delle indicazioni per il trattamento farmacologico delle ipercolesterolemie in età pediatrica nelle linee guida dell'American Academy of Pediatrics. Si può notare come nel corso del tempo sono stati sviluppati una serie di criteri che includono, oltre ai valori della colesterolemia, anche l'età, la familiarità per malattie cardiovascolari e l'eventuale presenza di una serie di fattori o di condizioni di rischio (riassunte nella Tabella 3).

Per quanto attiene ai farmaci le due categorie prese in considerazione sono i sequestranti biliari e le statine. I sequestranti biliari (che in Italia si riducono sostanzialmente alla colestiramina) per lungo tempo sono stati gli unici farmaci disponibili per il trattamento dell'ipercolesterolemia in età pediatrica. Attualmente hanno un ruolo di secondo piano e vengono proposti in associazione alle statine se queste ultime da sole non sono in grado di raggiungere il target terapeutico oppure utilizzati da soli quando le statine non sono tollerate.

Tabella 2.

Schematica evoluzione delle linee guida dell'American Academy of Pediatrics per il trattamento farmacologico dell'ipercolesterolemia in età pediatrica (Modificata da Miller ML, Wright CC, Browne B. Lipid-lowering medications for children and adolescents. J Clin Lipidol. 2015).

	1998	2008	2011
Parametri per iniziare la terapia farmacologica dopo adeguato trattamento dietetico-comportamentale	**Età > 10 anni** con LDL-C > 190 mg/dl o > 160 mg/dl con familiarità per precoce CVD o presenza di almeno 2 fattori di rischio	**Età > 8 anni** con LDL-C > 190 mg/dl o > 160 mg/dl con familiarità per precoce CVD o presenza di fattori di rischio o > 130 mg/dl se diabete mellito **Età < 8 anni** con LDL-C > 500 mg/dl	**Età > 10 anni** con LDL-C > 190 mg/dl o > 160 mg/dl con familiarità per precoce CVD o presenza di 1 condizione o fattore di rischio di livello alto o 2 di livello moderato o > 130 mg/dl con presenza di 2 condizioni o fattori di rischio di livello alto o 1 di livello alto e 2 di livello moderato **Età > 10 anni** iperlipemia severa o condizioni ad alto rischio con severa morbilità **Età 8-9 anni** con livelli di LDL-C persistentemente > 190 mg/dl con storia familiare positiva o presenza di fattori di rischio
Raccomandazione farmacologica	Sequestranti biliari	Sequestranti biliari - Statine	Statine

CVD = malattia cardiovascolare precoce prima dei 55 anni negli uomini e dei 65 nelle donne; LDL-C = LDL colesterolo

Tabella 3.

Fattori e condizioni di rischio da considerare nella decisione di iniziare una terapia farmacologica (Modificata da Miller ML, Wright CC, Browne B. Lipid-lowering medications for children and adolescents. J Clin Lipidol. 2015).

	Linee guida NHLBI, AAP
	Fattori di rischio
Livello alto	• Ipertensione che richiede terapia farmacologica • Uso di tabacco • BMI > 97° percentile
Livello moderato	• Ipertensione che non richiede terapia farmacologica • BMI > 95° percentile • HDL-Colesterolo < 40 mg/dl
	Condizioni di rischio
Livello alto	• Diabete tipo 1 e 2 • CKD, ESRD, trapianto renale • Trapianto cardiaco • Malattia di Kawasaki con aneurismi
Livello moderato	• Malattia di Kawasaki con aneurismi regrediti • Malattia infiammatoria cronica • Infezioni da HIV • Sindrome nefrosica

AAP American Academy of Pediatrics, BMI indice di massa corporea, CKD malattia renale cronica, ESRD insufficienza renale terminale, HIV virus dell'immunideficienza umana, NHLBI National Heart, Lung and Blood Institute

La colestiramina agisce sequestrando gli acidi biliari e in questo modo aumentando l'eliminazione di colesterolo attraverso la bile. Questo farmaco ha un buon effetto terapeutico ma viene assunto con difficoltà per la sua scarsa palatabilità.

Nel caso di utilizzo della colestiramina si dovrà associare una supplementazione di folati e vitamine liposolubili monitorandone le eventuali carenze. Da circa dieci anni anche nel bambino le statine sono diventate la prima scelta nel trattamento della ipercolesterolemia di particolare entità, avendo superato gran parte delle remore per i suoi eventuali effetti collaterali in età pediatrica (16). Il meccanismo di azione delle statine è quello di bloccare l'HMG CoA reduttasi che è l'enzima chiave per la sintesi di colesterolo. In questo modo non solo diminuisce la produzione endogena di colesterolo ma la sua relativa carenza all'interno dell'epatocita stimola la sintesi di una maggior quantità di recettore per le LDL. Attualmente esistono diverse linee guida per l'utilizzo delle statine in età pediatrica (17-22) sintetizzate nella Tabella 4. È da notare che nella maggior parte dei casi i parametri presi in considerazione dalle diverse società scientifiche non sono relativi alla diagnosi della forma di ipercolesterolemia ma più pragmaticamente ai valori di colesterolo, all'età e al rischio familiare.

Tutte le linee guida prevedono il trattamento in bambini

Tabella 4.
Indicazioni per l'uso delle statine in età pediatrica in alcune linee guida.

Europa	8-10 anni con diagnosi di Ipercolesterolemia Familiare clinica o con test genetico
USA NLA Expert Panel	Dopo i 10 anni se LDL-C > 190 mg/dl o > 160 mg/dl se familiarità per malattie CV precoci o severi fattori di rischio CV dopo 6 mesi di trattamento dietetico-comportamentale. Prima dei 10 anni a giudizio clinico.
USA AAP	8 anni se LDL-C > 190 mg/dl o se > 160 mg/dl e familiarità per malattie CV precoci
USA AHA	Bambini portatori di Ipercolesterolemia Familiare Eterozigote a rischio moderato di malattia cardiovascolare precoce: maschi dopo i 10 anni, femmine dopo il menarca
Belgio	Dopo i 10 anni se LDL-C > 190 mg/dl oppure > 160 mg/dl se familiarità per malattie CV precoci o severi fattori di rischio CV o confermata mutazione genetica
Australia	Trattamento farmacologico più o meno intensivo in soggetti con diagnosi di Ipercolesterolemia Familiare > di 10 anni per i maschi o dopo il menarca per le femmine a seconda del rischio familiare, della presenza di altri fattori di rischio CV e dei valori di LDL-C
Giappone	Sovrapponibili a linee guida USA AAP
Cochrane Review	Non prima degli 8 anni sulla base della stratificazione del rischio individuale

abbastanza grandi, almeno dopo gli otto/dieci anni, per la teorica precauzione che una interferenza farmacologica sul metabolismo del colesterolo possa avere degli effetti negativi sullo sviluppo del sistema nervoso.
Per quanto attiene ai noti effetti collaterali delle statine sul fegato e la muscolatura, prima e durante il trattamento devono essere monitorati gli enzimi epatici e muscolari anche se questi effetti collaterali sembrano meno frequenti nel bambino rispetto all'adulto.
Va infine ricordata la potenziale teratogenicità delle statine e la necessità della loro sospensione in caso di programmazione di una gravidanza e l'opportunità di mettere in atto delle misure anticoncezionali nelle ragazze fertili. Le statine sono inoltre controindicate anche durante l'allattamento.
La Tabella 5 riassume alcune caratteristiche delle diverse statine utilizzabili in età pediatrica e adolescenziale. Con l'uso di questi farmaci target terapeutico che ci si dovrebbe porre è di riportare l'LDL-colesterolo a valori inferiori a 130 mg/dl, nel caso questo obiettivo non fosse raggiungibile di ridurre almeno del 40-50% il valore iniziale. Oltre a statine e sequestranti biliari, l'ezetimibe è un altro farmaco che potrebbe entrare nell'uso in tempi relativamente brevi, anche se al momento ha ancora una letteratura limitata in età pediatrica per quanto già approvato dalla FDA americana. Il suo meccanismo di azione prevede una riduzione dell'assorbimento intestinale del colesterolo alimentare in modo da diminuirne le scorte a livello epatico, favorendo così la rimozione di quello circolante (23). Il trattamento con ezetimibe potrà in futuro essere previsto da solo o in associazione con le statine come già avviene nell'adulto.
Inoltre, in tempi abbastanza brevi è prevedibile che anche per i bambini affetti da forme molto gravi di ipercolesterolemia potranno rendersi disponibili una serie di farmaci innovativi, alcuni dei quali già utilizzati nell'adulto, come gli anticorpi monoclonali inibitori della PCSK9 o altri ancora attualmente in fase sperimentale.
In conclusione, nella pratica clinica nei casi di ipercolesterolemia familiare eterozigote la decisione non è tanto se iniziare una terapia farmacologica, in specifico con le statine, ma piuttosto quando cominciare il trattamento. Infatti, se è mandatorio il loro utilizzo nell'età adulta, iniziare precocemente può annullare quasi del tutto il gap di esposizione a un eccesso di colesterolemia tra i soggetti ipercolesterolemici e quelli che non lo sono (24). Questa

Tabella 5.
Alcune caratteristiche delle statine utilizzabili in età pediatrica e adolescenziale.

Farmaco	**Potenza farmacologica**	**Dose mg/die**	**Approvazione FDA USA**	**Scheda tecnica Italia**
Atorvastatina	+++	10-20	>10 anni	> 10 anni
Fluvastatina	+	20-80	>10 anni	> 9 anni
Lovastatina	+	10-40	> 10 anni	Età non definita
Pravastatina	+	20-40	> 8 anni	Da 8 anni 8-13 anni 10-20 mg/die > 13 anni 10-40 mg/die
Rosuvastatina	++++	5-20	> 10 anni	Da 6 anni 6-9 anni 5-10 mg/die > 10 anni 5-20 mg/die
Simvastatina	++	10-40	> 10 anni	> 10 anni Stadio puberale Tanner > II, femmine postmenarca da almeno 1 anno

indicazione, in situazioni di particolare rischio familiare, può essere decisiva per evitare l'insorgenza di precoci patologie cardiovascolari.

La proposta di iniziare una terapia con statine deve quindi essere attentamente valutata, ben spiegata e condivisa con il ragazzo e la sua famiglia anche al fine di ottenere una convinta adesione a un trattamento centri specialistici con particolare esperienza in questo campo.

Bibliografia

1. *Committee on practice and ambulatory medicine, bright futures periodicity schedule workgroup. Pediatrics. 2014; 133:568-70.*
2. *Smith AJ, Turner EL, Kinra S, et al. Universal Cholesterol Screening in Childhood: A Systematic Review. Acad Pediatr. 2016; 16:716-25.*
3. *Wald DS, Bestwick JP, Morris JK et al. Child–Parent Familial Hypercholesterolemia Screening in Primary Care. N Engl J Med. 2016; 375:1628-37.*
4. *Lozano P, Henrikson NB, Dunn J, et al. Lipid Screening in Childhood and Adolescence for Detection of Familial Hypercholesterolemia. Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2016; 316:645-55.*
5. *Webber LS, Srinivastan SR, Wattigney WA, et al. Tracking of Serum Lipids and Lipoproteins from Childhood to Adulthood. The Bogalusa Heart Study. Am J Epidemiol. 1991; 133:884-98.*
6. *Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, et al. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: aHuGE prevalence review. Am J Epidemiol. 2004; 160:407-20.*
7. *Ginsberg HN, Kris-Etherton P, Dennis B, et al. Effects of reducing dietary saturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in healthy subjects: the DELTA Study, protocol 1. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1998; 18:441-9.*
8. *The writing group for the DISC collaborative research group. Efficacy and safety of lowering dietary intake of fat and cholesterol in children with elevated low-density-lipoprotien cholesterol. The Dietary Intervention Study in Children (DISC). JAMA 1995; 273:1429-35.*
9. *Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale- Società Italiana di Pediatria. Linee guida sulla prevenzione dell'aterosclerosi in età pediatrica. Riv Pediatric Prev Soc. 1992; 42:225-8.*
10. *Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2011; 32:1769-1818.*
11. *Barbagallo CM, Portera D, Di Pietra A, et al. Role of Nutraceuticals in Hypolipidemic Therapy. Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi. 2013; 4:51-63.*
12. *Mannarino E, Pirro M, Cortese C, et al. Effects of a phytosterolenriched dairy product on lipids, sterols and 8-isoprostane in hypercholesterolemic patients: a multicenter Italian study. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2009; 19:84-90.*
13. *Hooper L, Kroon PA, Rimm EB, et al. Flavonoids, flavonoid-rich foods, and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr. 2008; 88:38-50.*
14. *Wang J, Lu Z, Chi J, et al. Multicenter clinical trial of the serum lipid-lowering effects of a Monascus purpures (red yeast) rice preparation from traditional Chinese medicine. Curr Ther Res. 1997; 58:964-78.*
15. *Parizo J, Sarraju A, Knowles JW. Novel Therapies for Familial Hypercholesterolemia Curr Treat Options Cardio Med. 2016; 18:64.*
16. *Rocha VZ, Santos RD. Safety of statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: Filling the gaps. Clin Lipidol. 2018; 12:12-5.*
17. *Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2013; 34:3478-90.*
18. *Bays HE, Jones PH, Orringer CE, et al. National Lipid Association Annual Summary of Clinical Lipidology 2016 J Clin Lipidol. 2016; 10:S1-S43.*
19. *Kavey RW, Allada V, Daniels SR, et al. Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients A Scientific Statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. Circulation. 2006; 114:2710-38.*
20. *Haney EM, Huffman LH, Bougatsos C, et al. Screening and treatment for lipid disorders in children and adolescents: systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. Pediatrics. 2007; 120:e189-214.*
21. *Descampsa OS, Tenoutasseb S, Stephenne X, et al. Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: Consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a patient organization. Atherosclerosis. 2011; 218:272-80.*
22. *Watts GF, Sullivan DR, Poplawski N, et al. Familial hypercholesterolaemia: A model of care for Australasia. Atherosclerosis. 2011; 12(Suppl)221-63.*
23. *Miller ML, Wright CC, Browne B. Lipid-lowering medications for children and adolescents J Clin Lipidol. 2015; 9(Suppl5):S67-76.*
24. *Sharifi M, Rakhit RD, Humphries SE, et al. Cardiovascular risk stratification in familial Hypercholesterolaemia. Heart. 2016; 102:1003-8.*

Corrispondenza:
Marco Cesare Giussani
Pediatra di Famiglia, Milano
Gruppo di Studio Ipertensione Arteriosa e Rischio Cardiovascolare della Società Italiana di Pediatria
Tel. 3478258943
Fax 023910392
e-mail: abrjg@tin.it

Ma i giovani sanno che il fumo fa male?

Luca Pecoraro, Maria Pia Esposto, Giorgio Piacentini, Rossella Gaudino

Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Odontostomatologiche e Materno-infantili, Università degli Studi di Verona.

Riassunto

È noto come il fumo di tabacco sia la principale causa evitabile di morte nel mondo. Nei paesi industrializzati, la prevalenza dei fumatori nella popolazione generale è in costante diminuzione. Se si considerano solamente gli adolescenti, si assiste invece ad un aumento della prevalenza dei fumatori nella fascia di età minore di 15 anni. Tale dato è rilevante, in quanto i giovani sono particolarmente suscettibili alla dipendenza da tabacco; nello specifico, circa l'80% degli individui che cominciano a fumare durante l'adolescenza, manterrà la sua abitudine nell'età adulta e un terzo di essi morirà prematuramente a causa di malattie fumo-correlate. Le motivazioni che spingono i giovani a fumare dipendono da un processo multifattoriale complesso: si intersecano infatti fattori di rischio ambientali, sociodemografici e comportamentali-individuali. La dipendenza da fumo di sigaretta origina da due effetti: il primo è dovuto alla nicotina, il secondo risiede negli aspetti psico-comportamentali del fumare. Mentre le patologie fumo-correlate sono ben note, meno noti sono gli effetti avversi legati al fumo di sigaretta elettronica: esso è associato a neoplasie, riduzione della fertilità, aumento del rischio per obesità, ipertensione, effetti cardiovascolari, ulcera gastrica, problemi comportamentali. Negli ultimi anni, gli Stati Europei hanno intrapreso molte iniziative per limitare l'abitudine tabagica. L'insieme di tali interventi ha diminuito la prevalenza dei fumatori nella popolazione generale; essi invece non hanno dimostrato la stessa efficacia tra i giovanissimi, tra i quali, invece, la prevalenza è in aumento. Tale evidenza è lo specchio di come sia necessario disporre di misure volte a ridurre la diffusione dell'abitudine tabagica fin dall'epoca adolescenziale.

Parole chiave: *Fumo di sigaretta, sigaretta elettronica, adolescenti.*

Do young know that smoking hurts?

Summary

It is known that smoking is the main avoidable cause of death in the world. In industrialized countries, the prevalence of smokers in the population is steadily declining. If we consider only adolescents, there is an increase in the prevalence of smokers in the age group less than 15 years old. Since young people are particularly susceptible to tobacco addiction, about 80% of individuals who start smoking during adolescence, will continue into adulthood and one third of them will die prematurely due to smoking-related diseases. The reasons that bring young people to smoke depend on a complex multifactorial process: environmental, socio-demographic and behavioral-individual risk factors intersect. The smoke addiction is not only related to effect of nicotine, but also to the psycho-behavioral aspects of this practice. While diseases connected to tobacco smoke are well known, the effects of electronic cigarette are less known: neoplasia, reduced fertility, increased risk for obesity, hypertension, cardiovascular effects, gastric ulcer, behavioral problems. In the last years, European States have undertaken many initiatives to limit the smoking habit. While all of these interventions have diminished the prevalence of smokers in the adult population, they have not shown the same effectiveness among the very young people. This evidence reflects the need of new measures to reduce the spread of smoking habit in adolescents, who are more vulnerable to addiction and adverse effects.

Key words: *Smoking, e-cigarettes, adolescents.*

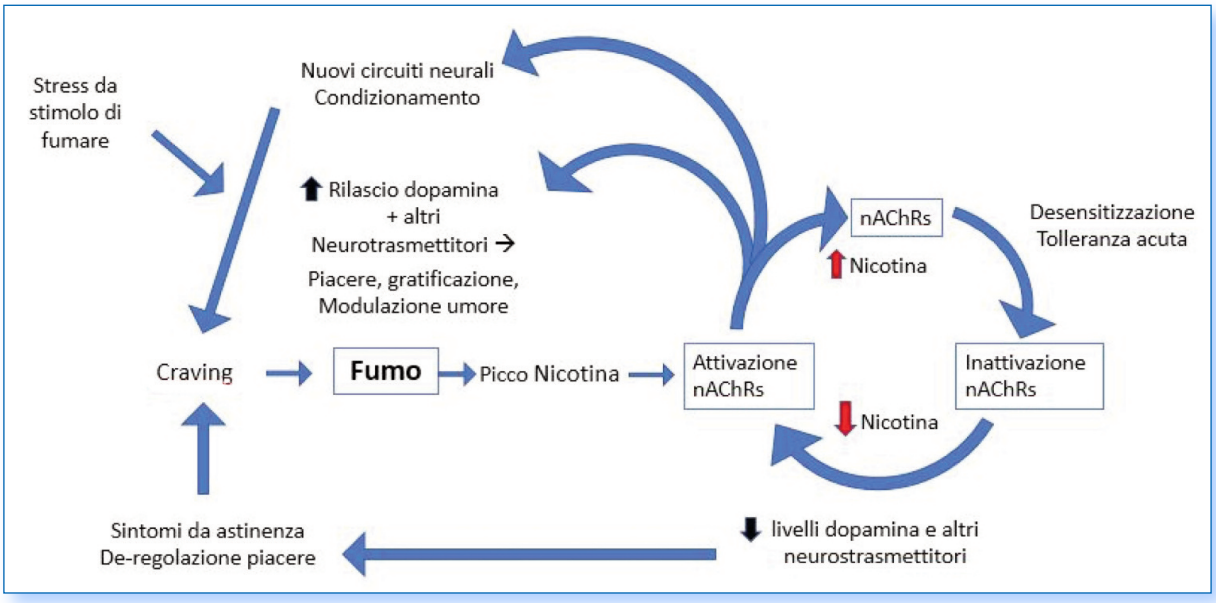
Introduzione

È noto come il fumo di tabacco sia la principale causa evitabile di morte nel mondo (1). Molteplici strategie di prevenzione sono state adottate nei Paesi industrializzati, dove, nel corso degli ultimi decenni, si è osservata una riduzione della prevalenza dei fumatori nella popolazione generale. Differenti sono le evidenze riguardanti gli adolescenti: in Europa, è stato dimostrato un aumento della prevalenza dei fumatori prima del compimento dei 15 anni di età, a differenza della fascia di età 16-20 anni, in cui si è osservata una riduzione della prevalenza (2). La disposizione di misure volte a ridurre la diffusione dell'abitudine tabagica si rileva, quindi, fondamentale fin dall'epoca pre-adolescenziale e adolescenziale, data la particolare vulnerabilità di tale fascia di età agli effetti avversi del fumo e alla dipendenza da nicotina. Infatti, i giovani sono particolarmente suscettibili alla dipendenza da tabacco, se confrontati con gli adulti (3). Circa l'80% degli individui che cominciano a fumare durante l'adolescenza continuerà nell'età adulta e un terzo di essi morirà prematuramente a causa di patologie fumo-correlate (4).

Perchè i giovani iniziano a fumare. Meccanismi di dipendenza.

Le motivazioni che spingono i giovani a fumare dipendono da un processo multifattoriale complesso: si intersecano fattori di rischio ambientali, sociodemografici e comportamentali-individuali (5).
L'atteggiamento nei confronti del fumo risente infatti di diversi aspetti. In primo luogo, il background familiare: avere un fumatore nel nucleo familiare conduce ad un rapporto meno negativo con il fumo ed è un importante fattore predittivo di iniziazione tra gli adolescenti (6). In secondo luogo, l'influenza dei coetanei; ad esempio, rifiutare una sigaretta ad una festa è un gesto che solo il 44% degli adolescenti compirebbe (7). Inoltre, l'influenza dei social media: indirettamente, attraverso di essi, vengono inviati messaggi positivi sull'utilizzo di tabacco, associato spesso a immagini salute, benessere e accettazione sociale (8), anche se la legislazione vigente proibisce una vera e propria sponsorizzazione degli stessi prodotti da tabacco. Noti inoltre lo scarso rendimento scolastico, esperienze di vita negative (genitori separati, abuso psicologico, fisico o sessuale, conviventi che fanno uso di sostanze d'abuso o detenuti o con malattie mentali), disturbi dell'umore, depressione (9, 10). Il fumo di tabacco determina una forte e precoce dipendenza (si pensi che si può sviluppare dopo meno di 100 sigarette), i primi sintomi spesso compaiono precocemente (11). La dipendenza è caratterizzata dalla tolleranza alla sostanza e dai sintomi psico-comportamentali che si scatenano con l'astinenza (*craving*, umore depresso o disforia, disturbi del sonno, irritabilità, ansietà, difficoltà di concentrazione, astenia, aumento dell'appetito). La probabilità di sviluppare dipendenza è direttamente proporzionale alla quantità di sigarette fumate e alla durata dell'abitudine tabagica (12).
A causare la dipendenza dal fumo è soprattutto la nicotina contenuta nel tabacco: essa raggiunge il sistema nervoso centrale dopo pochi secondi dall'inalazione e agisce legandosi a un sottotipo di recettori colinergici, detti appunto nicotinici (Figura 1). Essi sono recettori-canale espressi ampiamente in diverse regioni del sistema nervoso centrale (SNC) e del sistema nervoso periferico (SNP) e la loro attivazione è in grado di influenzare diverse funzioni cognitive, lo sviluppo neuronale e la trasmissione dal SNC alla periferia (13, 14). L'esposizione prolungata di tali recettori al ligando esogeno (nicotina) favorisce lo stato desensitizzato: gli effetti di una seconda dose di nicotina sono inferiori a quelli della prima; tale meccanismo produce tolleranza alla nicotina contenuta nelle sigarette che vengono fumate successivamente.
La nicotina causa inoltre una *up-regulation* dei recettori nicotinici nel cervello (15). Conseguentemente, quando le concentrazioni di nicotina nel SNC diminuiscono, l'eccesso di recettori espressi a livello della membrana conduce a una ipereccitabilità dei processi colinergici, spiegando alcuni dei sintomi dell'astinenza quali il nervosismo e la tensione, che spingono il fumatore a consumare la successiva sigaretta (16).
La dipendenza da fumo di sigaretta origina da due effetti: il primo è dovuto alla nicotina, che esercita, tra le altre cose, un'azione sui neuroni dopaminergici del sistema dopaminergico mesolimbico, come altre sostanze psicostimolanti. Essa, inoltre, agisce anche sul sistema noradrenergico e su quello serotoninergico a più livelli, con meccanismi complessi non completamente conosciuti (17). Il secondo effetto risiede negli aspetti psico-comportamentali del fumare, che sono analoghi a quelli indotti dalla nicotina, e molti di questi hanno la stessa origine a livello neurobiologico (18).

Figura 1.
Fisiopatologia della dipendenza da fumo di tabacco.



Fumo di sigaretta. Danni a breve e lungo termine.

La prima traccia storica del fumo di tabacco risale al XV secolo, in occasione della scoperta dell'America. Si riporta che i Taino, popolazione precolombiana che abitava l'attuale Santo Domingo, erano soliti inalare un'erba chiamata *pentum* (o *tabago*), con la finalità di procurarsi un alterato stato di coscienza. Pubblicità e liberalizzazione statale hanno fatto sì che il fumo divenisse una sorta di "*droga di stato*". Le prime evidenze di effetti nocivi ascrivibili al fumo di sigaretta risalgono agli anni '60, quando fu dimostrata una correlazione tra consumo di fumo di sigaretta e aumento della mortalità (19). Tale correlazione è stata successivamente approfondita, portando all'evidenza che il fumo di sigaretta reca un effetto nocivo non solo a scapito dei polmoni, ma a livello sistemico. Nello specifico, tra i fumatori, è dimostrata un'associazione significativa sia con patologie tumorali che con patologie croniche (Tabella 1) (19).
L'azione irritante del fumo è inoltre correlata ad alcune patologie acute, come la bronchite acuta, gli episodi asmatici ed erosione della placca dentale (19). Date queste evidenze, sembra irrealistico che il fumo di sigaretta sia ancora autorizzato al giorno d'oggi. Una possibile spiegazione risiede senz'altro nel fatto che il fatturato annuo mondiale attorno a questo business ammonta a 7 miliardi e si stima che arriverà a 40 miliardi nel 2024.

Sigaretta elettronica. La novità tra i giovani e le nuove evidenze.

Leggendo il titolo, l'invenzione della sigaretta elettronica sembrerebbe rappresentare una novità del XXI secolo. In realtà, la storia narra che la scoperta dell'utilizzo della tecnica del fumo attraverso l'evaporazione ebbe luogo in India e in Iran nel XVI secolo: qui un medico al servizio della corte dell'imperatore *Mughal, Irfan Shiekh*, realizzò la prima pipa ad acqua. Tale invenzione venne accantonata fino al 1927. Da qui, la storia si sposta a New York, USA: il Dr. *Joseph Robinson* deposita presso l'ufficio brevetti di New York il progetto di un primo prototipo di sigaretta elettronica, da lui chiamato "*vaporizzatore ad accensione meccanica a butano*". Anche questo progetto non ebbe successo e conseguentemente questa invenzione venne accantonata.
Un primo sviluppo di questa invenzione avvenne nel 1963; il protagonista fu *Herbert A. Gilbert*: egli sostituì il processo di combustione dei liquidi con una batteria che scoprì essere in grado di riscaldare la componente liquida fino a farla evaporare. Nemmeno questa volta la sigaretta elettronica incontrò i favori del mercato. La svolta avvenne per merito del farmacista *Hon Lik* colpito emotivamente dalla dipartita del padre a causa del fumo di sigaretta; egli cercò di smettere di fumare attraverso l'applicazione di cerotti a rilascio prolungato di nicotina, in commercio all'epoca. Constatata l'inefficacia del tentativo, fu colpito da un'illuminazione durante un bagno nella sua vasca; egli capì che alla base della sua dipendenza risiedesse la sensazione derivante dall'inspirare il fumo. Inventò quindi una sigaretta che funzionasse a vapore, alimentata attraverso impulsi elettrici. Nello stesso anno il progetto fu venduto alla Imperial Tobacco e da lì ebbe luogo la capillare diffusione della sigaretta elettronica nel mondo (20).
Le sigarette elettroniche oggi in commercio sono più evolute rispetto a quella ideata dal Dr. *Lik*: nello specifico, il loro funzionamento consiste nella produzione di un aerosol a partenza da una soluzione contenente nicotina e glicerolo, che viene riscaldata tramite una batteria, un vaporizzatore e una cartuccia e che viene aspirata attraverso un boccaglio (21).
L'obiettivo iniziale del Dr. *Lik* era quello di "*ricreare la sensazione del fumo*", configurando la sigaretta elettronica come uno strumento per smettere di fumare (20). Inizialmente, questa evidenza sembrò essere confermata e la consacrazione della sigaretta elettronica ebbe luogo nel 2016, nel momento in cui il *Royal College of Physicians* la definì una terapia sostitutiva della nicotina (*Nicotine Replacement Therapy*). Nessuno studio clinico è riuscito però a dimostrare in modo statisticamente significativo tale effetto nell'induzione alla cessazione del fumo nei fumatori di sigaretta (21). Altresì, molteplici studi clinici hanno dimostrato gli effetti negativi derivanti dall'utilizzo delle sigarette elettroniche. Tecniche di spettrometria di massa e gascromatografia hanno evidenziato come il liquido utilizzato nelle sigarette elettroniche includa nicotina, glicerolo, glicole propilenico, acetone, acroleina, 1,3-butadiene, cicloesano, glicole dietilenico, glicole etilenico, etanolo, formaldeide, alcaloidi dal tabacco. La trasformazione di tale liquido in aerosol porta alla formazione di metalli pesanti, quali cadmio, piombo, nichel, stagno, rame e toluene. Gli effetti dannosi delle sigarette elettroniche derivano sia da tali metalli pesanti che dalla nicotina: una volta inalati, essi raggiungono i polmoni, vie aeree e il sistema cardiovascolare. Il processo di combustione presente all'interno delle sigarette elettroniche conduce alla produzione di una ingente quantità di radicali liberi; trial clinici su cavie hanno dimostrato l'induzione di un *pattern* infiammatorio, che si esprime attraverso

Tabella 1.
Correlazione tra fumo di sigaretta e patologie croniche e tumorali.

Neoplasie	Patologie croniche
Orofaringe	Ictus
Faringe	Cecità, cataratta, degenerazione maculare
Esofago	Perodontite
Trachea, bronchi e polmoni	Aneurisma aortico, aterosclerosi precoce dell'aorta addominale, aterosclerosi nel giovane
Leucemia mieloide acuta	Infarto acuto miocardico
Stomaco	Polmonite
Fegato	BPCO, tubercolosi, asma bronchiale
Pancreas	Diabete
Reni e ureteri	Infertilità, disfunzione erettile
Cervice	Frattura del bacino
Vescica	Gravidanza ectopica
Colon-retto	Artrite reumatoide

cambiamenti nello sviluppo degli organi e nel rischio di sviluppo di neoplasie, influenzando l'espressione genica in diversi organi. Nello specifico, gli effetti negativi indotti dalla sigaretta elettronica si ascrivono a riduzione della fertilità, aumento del rischio per obesità, ipertensione, effetti cardiovascolari, ulcera gastrica, problemi comportamentali (21). Sembrerebbero inoltre sussistere effetti negativi derivanti dal fumo passivo da sigaretta elettronica sia in gravidanza, dove gli effetti avversi dovuti all'esposizione prolungata alla nicotina sono ben conosciuti, sia nei figli di genitori che utilizzano sigarette elettroniche, in termini di un ridotto sviluppo polmonare correlato all'esposizione alla nicotina (21).
La graduale acquisizione delle conoscenze in merito agli effetti negativi delle sigarette elettroniche ha generato una regolamentazione della vendita delle stesse in diversi paesi; d'altra parte, questa condotta non è univoca, in quanto resta un prodotto facilmente accessibile attraverso l'*e-commerce* in altri paesi (21).

Conclusioni

L'associazione tra fumo, patologie acute e croniche e aumento della mortalità è, ad oggi, ampiamente nota. Negli ultimi anni, gli Stati Europei hanno intrapreso molte iniziative per limitare l'abitudine tabagica, quali il divieto di pubblicità dei prodotti da tabacco, l'aumento del prezzo di tali prodotti, il divieto di fumo nei luoghi pubblici e nei luoghi di lavoro, l'obbligo di inserire sulle confezioni di prodotti da tabacco messaggi e immagini a scopo informativo sui danni correlati al fumo. In questo modo, nei Paesi industrializzati, è stato compiuto qualche passo in avanti in termini di riduzione della prevalenza dell'abitudine tabagica nella popolazione generale, anche se in modo non ancora soddisfacente. È allarmante, invece, come sia aumentato il trend di iniziazione al fumo nei giovanissimi. Tale effetto fa riflettere su come sia assolutamente necessario implementare le politiche di prevenzione, puntando sull'informazione e avendo come target soprattutto la fascia della popolazione di età adolescenziale e pre-adolescenziale, la più vulnerabile sia alla dipendenza da nicotina che ai danni a lungo termine. La sigaretta elettronica, che sembrava un'alternativa innocua al fumo di tabacco, si è dimostrata avere effetti negativi sulla salute dell'uomo, in quanto nessuno studio è ancora riuscito a dimostrarne l'efficacia nell'indurre la cessazione dell'abitudine tabagica.

Bibliografia

1. *World Health Organization report on the global tobacco epidemic 2008: the MPOWER package. Geneva, World Health Organization.*
2. *Marcon A, Pesce G, Calciano L, et al. Trends in smoking initiation in Europe over 40 years: A retrospective cohort study. PLoS ONE. 2018.*
3. *Svanes C, Koplin J, Skulstad SM, et al. Father's environment before conception and asthma risk in his children: a multi-generation analysis of the Respiratory Health In Northern Europe study. Int J Epidemiol. 2017; 46:235-245.*
4. *Northstone K, Golding J, Davey Smith G, et al. Prepubertal start of father's smoking and increased body fat in his sons: further characterization of paternal transgenerational responses. Eur J Hum Genet. 2014; 22:1382-1386.*
5. *Lugoboni F, Zamboni L. In Sostanza: Manuale sulle dipendenze patologiche. Edizioni CLAD; 2018.*
6. *Pbert L, Farber H, Horn K, et al. State-of-the-art office-based interventions to eliminate youth tobacco use: the past decade. Pediatrics. 2015; 135:734-747.*
7. *Stone SL, Kristeller JL. Attitudes of adolescents toward smoking cessation. Am J Prev Med. 1992; 8:221-225.*
8. *Kaufman NJ, Castrucci BC, Mowery PD, et al. Predictors of change on the smoking uptake continuum among adolescents. Arch Pediatr Adolesc Med. 2002; 156:581-587.*
9. *Dierker L, Rose J, Selya A, et al. Depression and nicotine dependence from adolescence to young adulthood. Addict Behavior. 2015; 41:124-128.*
10. *Acierno R, Kilpatrick DG, Resnick H, et al. Assault, PTSD, family substance use, and depression as risk factors for cigarette use in youth: findings from the National Survey of Adolescents. J Trauma Stress. 2000; 13:381-396.*
11. *Di Franza JR, Richmond JB. Let the children be heard: lessons from studies of the early onset of tobacco addiction. Pediatrics. 2008; 121:623-624.*
12. *De Biasi M. Meccanismi biologici della dipendenza da nicotina. Tabaccologia. 2006; 1S:19-23.*
13. *Broide RS, Leslie FM. The alpha7 nicotinic acetylcholine receptor in neuronal plasticity. Mol Neurobiol. 1999; 20:1-16.*
14. *Dani JA. Overview of nicotinic receptors and their roles in the central nervous system. Biol Psychiatry. 2001; 49:166-174.*
15. *Yates SL, Bencherif M, Fluhler EN, et al. Up-regulation of nicotinic acetylcholine receptors following chronic exposure of rats to mainstream cigarette smoke or alpha 4 beta 2 receptors to nicotine. Biochem Pharmacol. 1995; 50:2001-2008.*
16. *Perry DC, Davila-Garcia MI, Stockmeier CA, et al. Increased nicotinic receptors in brains from smokers: membrane binding and autoradiography studies. J Pharmacol Exp Ther. 1999; 289:1545-1552.*
17. *Leshner AI, Koob GF. Drugs of abuse and the brain. Proc Assoc Am Physicians. 1999; 111:99-108.*
18. *Kandel DB, Griesler PC, Hu MC. Intergenerational Patterns of Smoking and Nicotine Dependence Among US Adolescents. Am J Public Health. 2015; 105:e63-e72.*
19. *Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: 50 Years of Progress. A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014.*
20. *Boseley S. Hon Lik invented the e-cigarette to quit smoking – but now he's a dual user. The Guardian. 9 giugno 2015.*
21. *Lødrup Carlsen KC, et al. The toxicity of E-cigarettes and children's respiratory health. Paediatric Respiratory Reviews 2018.*

Corrispondenza:
Rossella Gaudino
Clinica Pediatrica, Dip. di Scienze Chirurgiche, Odontostomatologiche e Materno-infantili, Università degli Studi di Verona
Piazzale Aristide Stefani, 1 - 37126 - Verona, Italia
e-mail: rossella.gaudino@univr.it

Il paziente adolescente asmatico: storia di una tosse inascoltata

Diana De Bellis, Paolo Del Barba, Maria Pia Guarneri, Graziano Barera

U.O. Pediatria - Dipartimento Materno-infantile - IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano.

Riassunto

F. è una ragazza di 17 anni che giunge in PS per un attacco di asma acuto moderato-grave che richiede il ricovero ospedaliero. Nella storia della ragazza si segnala un'asma di lunga data in un quadro di nota allergia agli acari ed altri inalanti, attitudine al fumo e una situazione socio-familiare complessa. Al momento dell'attacco non effettua terapia di fondo. Oggi l'asma è responsabile di 346000 decessi ogni anno. Nell'UK National Review of Asthma Deaths (NRAD), tuttavia, è riportato che il 46% di essi può essere evitato, con una miglior gestione terapeutica. Il sesso femminile, l'obesità, l'esposizione ad allergeni inalanti, il fumo di sigaretta e le situazioni familiari complesse sono fattori che predispongono il paziente adolescente asmatico ad una scarsa aderenza terapeutica, esponendolo al rischio di riacutizzazioni anche gravi.

Parole chiave: Asma, adolescente, allergologia, aderenza terapeutica.

Asthma in adolescence: Story of a neglected cough

Summary

F. is a seventeen-year-old who comes to the ER due to a severe asthma attack, which requires hospitalization. F. is asthmatic and allergic to dust mites; moreover she is a smoker and a teenager with a difficult familiar situation. Today asthma causes 346,000 deaths every year, but in the UK National Review of Asthma Deaths (NRAD) it has been reported that most of them could have been avoided with a correct therapeutic management. Female gender, obesity, environmental pollution, a low socio-economic status and cigarette smoking are some of the risk factors for asthma in adolescence, which might cause serious exacerbations.

Key words: Asthma, teenager, allergology, compliance.

Caso clinico

F. è una ragazza di 17 anni che giunge in PS per tosse e importante dispnea in un giorno di fine novembre. Riferisce di soffrire di allergia agli acari e di non avere una corretta aderenza terapeutica. Giunge in PS accompagnata dal 118. All'arrivo è tachipnoica (24 atti respiratori/min), all'auscultazione toracica presenta sibili e gemiti diffusi con valori di saturazione non ottimali (spO2 94% in aria ambiente), con codice di accesso giallo.

Viene pertanto impostata terapia aerosolica con salbutamolo, ipratropio bromuro e beclometasone e terapia infusionale con metilprednisolone e solfato di magnesio per via endovenosa. Gli esami ematici mostrano lieve rialzo degli indici di flogosi (GB 12300/mmc, PCR 24,6 mg/L).

La paziente risulta refrattaria allo schema terapeutico impostato, che viene ripetuto altre due volte. Per la persistenza di desaturazioni (SpO2 92% in aria ambiente), associate a dinamica respiratoria alterata, viene iniziata ossigenoterapia e predisposto il ricovero in Pediatria.

Dal punto di vista anamnestico si raccoglie una storia di broncospasmo ricorrente sin dalle scuole medie e una riferita diagnosi di allergia agli acari, per cui F. aveva effettuato già numerosi accessi in PS presso altri Centri, fino all'ultimo di due anni prima, esitato in ricovero. In tale occasione era stata dimessa con terapia inalatoria con fluticasone, sospesa autonomamente dopo breve periodo per riferito benessere. Da allora, la ragazza utilizzava unicamente salbutamolo al bisogno. Anche questa volta, verso le fine di novembre, F. ha iniziato a tossire e presentare dispnea, tosse notturna e sonno disturbato per cui ha utilizzato salbutamolo all'occorrenza, con parziale beneficio. Dopo due giorni, mentre stava aiutando la zia ad allestire l'albero di Natale riposto in un magazzino, la tosse era peggiorata, così come il senso di astenia e la dinamica respiratoria. La ragazza una volta giunta a casa percepisce chiaramente il peggioramento della sintomatologia ma, non trovando la madre, si rivolge a un amico per essere accompagnata dal medico di famiglia. Intraprende quindi un breve percorso con i mezzi pubblici, che viene interrotto per il precipitare della sintomatologia. Per tale motivo l'amico allerta il 118 e quindi viene condotta presso il più vicino presidio ospedaliero.

Indagando con più attenzione, inoltre, si percepisce una situazione socio-familiare complessa, in cui la ragazza è orfana di padre e vive con una madre spesso assente per lavoro; ha inoltre terminato gli studi presso una scuola per estetisti, con frequente manipolazione di sostanze irritanti dal punto di vista inalatorio. Attualmente è disoccupata e vive in casa prevalentemente sola.

All'ingresso in reparto si esegue l'esame obiettivo: F. pesa 52 kg, è alta 160 cm (BMI 20,35 kg/m^2), ha una frequenza respiratoria di 28 atti per minuto, una frequenza cardiaca di 112 bpm, satura 94% in aria ambiente. Ha un *Glasgow Coma Scale* di 15/15. All'auscultazione toracica il murmure vescicolare è ubiquitario, ma si apprezzano sibili e gemiti bilateralmente diffusi. L'obiettività cardiaca e addominale è nella norma.

Durante la degenza Francesca necessita di ossigenoterapia per 36 ore. Viene proseguita terapia aerosolica con salbutamolo, ipratropio bromuro e beclometasone e terapia steroidea inizialmente per via parenterale, successivamente per via orale.

Durante il ricovero vengono eseguiti i PRIST (IgE totali 728,0 UI/mL), e i RAST per inalanti, risultati positivi per graminacee (IgE vs. Anthoxanthium Odoratum 50,50 kU/L, IgE vs. Cynodon Dactylon

11,5 kU/L), acari della polvere (IgE vs. Dermatophagoides Pteronyssinus 8,08 kU/L, IgE vs.
Dermatophagoides Farinae 9,71 kU/L), epitelio di gatto (IgE vs. Forfora di Gatto 21,1 kU/L), ambrosia (iGe vs. Ambrosia Elatior 8,09 kU/L) e olivo (IgE vs. Olea Europea 3,37 kU/L). La spirometria, inoltre, evidenzia un quadro ostruttivo acuto (FEV1/FVC 66,2, PEF 84%). F. presenta, pertanto, un quadro di asma allergico non controllato, per cui viene dimessa con indicazione ad eseguire scrupolosamente terapia con fluticasone 250 μg con distanziatore 1 puff al mattino ed 1 alla sera e a successiva rivalutazione ambulatoriale. Si consiglia inoltre bonifica ambientale e si raccomanda astensione dal fumo di sigaretta, stressando molto sull'importanza di uno stile di vita corretto.
Durante la degenza sia i medici che gli psicologi effettuano colloqui con la ragazza al fine di valutare il suo grado di accettazione/frustrazione nei confronti della malattia/terapia. Vengono quindi intrapresi percorsi di rinforzo della consapevolezza e dell'autostima di F. (a poco sarebbe diventata maggiorenne). La ragazza viene inoltre responsabilizzata circa la gestione autonoma della terapia e istruita alla migliore comprensione del suo corpo, dei sintomi e dei segnali che deve imparare a percepire, a riconoscere e a non sottovalutare. Al successivo controllo ambulatoriale dimostra di avere effettuato regolarmente la terapia, è più attenta circa i comportamenti da adottare quali la adeguata bonifica ambientale e ci dice di non avere più fumato. La spirometria si è normalizzata. Ha già fissato un controllo successivo presso l'ambulatorio di Allergologia degli adulti a cui noi presentiamo il caso per la presa in carico per sopraggiunti limiti di età.
Ci saluta dicendo che forse non vuole più fare l'estetista, pensa a una scuola socio sanitaria, l'esperienza che ha vissuto l'ha portata ad avvicinarsi al mondo assistenziale.
Salutandoci ci ringrazia. Questo è il nostro goal più bello.

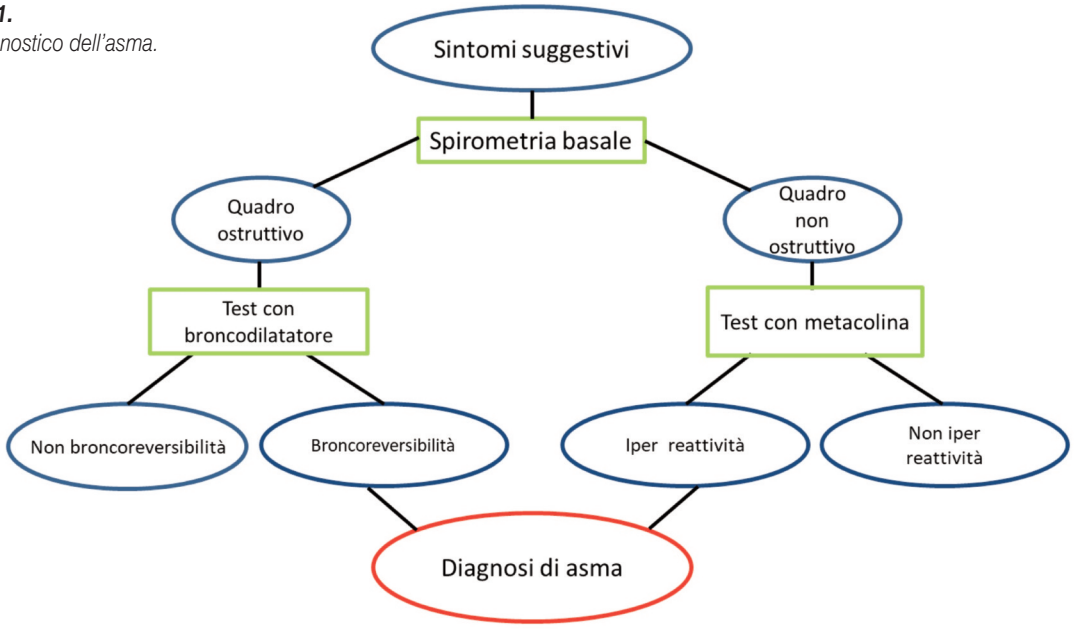
Discussione

In una interessante review (1) sull'asma in età adolescenziale pubblicata su *Pediatric Pulmonology* nel 2017 è riportato che i disturbi respiratori costituiscono la sesta causa di disabilità nel mondo nelle persone tra i 10 e i 24 anni. Si legge, inoltre, che oggi l'asma è responsabile di 346000 decessi ogni anno (2). Nell'*UK National Review of Asthma Deaths* (NRAD) (3), tuttavia, è riportato che il 46% di tali decessi potrebbe essere evitato, con una miglior gestione terapeutica negli anni precedenti.
Si stima che fino alla metà dei bambini con asma lieve, da adolescenti vadano incontro ad una remissione della sintomatologia (4). Tuttavia ciò risulta meno probabile qualora sussistano dei fattori di rischio quali:
- parto prematuro (23-27 SG) (5)
- basso peso alla nascita (6)
- obesità
- sesso femminile

Per quanto riguarda il sesso, va precisato che esso gioca un ruolo diverso a seconda dell'età: i maschi, infatti, presentano una maggior probabilità di essere affetti da asma prima della pubertà, ma in età post-puberale l'incidenza di tale patologia diventa maggiore nelle femmine. Vi sarebbero numerose spiegazioni di tale fenomeno: pare che le donne con broncospasmo siano meno propense degli uomini a consultare il medico (7); secondo alcuni studi, invece, pare che la risposta ai broncodilatatori sia inferiore nel sesso femminile (8). Tuttavia, sembra ormai certo che gli ormoni sessuali giochino un importante ruolo patogenetico nell'asma, come dimostrato dalla maggior incidenza in epoca post puberale e dalle fluttuazioni della sintomatologia nelle varie fasi del ciclo mestruale (9-11).
Il ruolo ormonale risulta evidente anche se pensiamo alla maggior incidenza di asma in soggetti obesi: oltre ad un'alterata dinamica respiratoria legata al tessuto adiposo in eccesso, nel soggetto obeso vi è una iper-produzione di molecole come la leptina, ormone con azione pro-infiammatoria, e altre citochine infiammatorie come TNF-alfa, IL-6 (12). Non sorprende quindi che nei soggetti obesi vi siano un maggior livello di infiammazione delle vie aeree, come dimostrato tramite la misurazione del FeNO, e un peggior controllo dell'asma, basato sul punteggio di asma control test (13-15).
Oltre ai fattori di rischio intrinseci, tuttavia, vanno menzionati anche quelli estrinseci, quali:
- esposizione precoce ad allergeni inalanti,
- fumo di sigaretta passivo (sia durante che dopo la gravidanza),
- fumo attivo, diffuso tra gli adolescenti (16, 17),
- ansia e depressione.

A complicare il quadro, infatti, è noto che i ragazzi asmatici, come tutti gli adolescenti con patologie croniche, siano maggiormente inclini a sviluppare quadri depressivi e di ansia (18), che vanno ad impattare in modo negativo sull'aderenza terapeutica. In particolare, una scorretta impostazione o adeguamento della terapia di fondo induce i pazienti adolescenti ad abusare dei β2-agonisti inalatori a breve durata d'azione, con il duplice risvolto negativo di ridurne l'efficacia successiva e di aumentare i possibili, seppur rari, effetti collaterali cardiovascolari.
Tornando al nostro caso, F. è un soggetto di sesso femminile, normopeso, in epoca post-puberale, con una storia di broncospasmo di lunga data e un substrato di allergia ad acari della polvere, fumatrice; il tutto nel quadro di un contesto sociofamiliare complesso. L'insieme di tali fattori di rischio si è tradotto in un'inadeguata aderenza terapeutica esitata in un quadro di asma acuto necessitante il ricovero.
L'iter diagnostico dell'asma (Figura 1) parte sempre dal sospetto clinico (tosse, sibili, dispnea, intolleranza allo sforzo) che viene poi confermato dallo studio spirometrico. In presenza di un quadro ostruttivo (FEV1/FVC ridotto, cioè <0,75-0,80 negli adulti e 0,90 nei bambini) si effettua un test di broncodilatazione con salbutamolo e, se si dimostra broncoreversibilità (aumento del FEV1 di >12%) la diagnosi di asma è confermata.

Figura 1.
Iter diagnostico dell'asma.



Al contrario, in assenza di un quadro ostruttivo, il test che viene effettuato è quello di broncostruzione alla metacolina: in questo caso, se evidenziata broncostruzione (caduta del FEV1 del 15-20% o del 10% con test da sforzo), si conferma la diagnosi. Infatti, come riportano le linee guida GINA (aggiornate al 2017) (19) l'asma è definita come una patologia cronica ostruttiva caratterizzata da un quadro di broncostruzione reversibile delle vie aeree.
L'asma è una patologia cronica, e come tale l'obiettivo è il controllo dei sintomi. In particolare, l'asma si definisce "*ben controllato*" se, nelle ultime 4 settimane, il paziente non ha avuto nessuno dei seguenti sintomi:
- sintomi diurni >2 volte a settimana,
- sintomi notturni,
- utilizzo di broncodilatatori al bisogno > 2 volte a settimana,
- limitazioni delle attività quotidiane.

Si definisce invece "*poco controllato*" se ha avuto 1-2 dei sintomi sopra descritti o "*non controllato*" se ne ha avuti 3-4.

È chiaro che il controllo ottimale si può raggiungere solamente attraverso la terapia adeguata per il paziente. Secondo le linee guida GINA (aggiornate al 2017), l'approccio terapeutico prevede degli step successivi di trattamento, come riportato nella tabella sottostante (Tabella 1).
Si ricordi comunque che:
- dallo STEP 2 al 5 è comunque sempre previsto l'indicazione all'utilizzo di β2 a breve durata d'azione al bisogno,
- a prescindere dallo step di trattamento è fondamentale l'educazione del paziente al riconoscimento dei sintomi e alla rigorosa aderenza terapeutica,
- se i sintomi sono ben controllati per almeno 3 mesi considerare lo *step-down*,
- se i sintomi sono parzialmente o non controllati o vi sono riacutizzazioni considerare lo *step-up* (sempre e comunque DOPO ver verificato la corretta esecuzione tecnica e l'adeguata aderenza terapeutica).

Tabella 1.
Approccio terapeutico per STEP successivi in adulti e adolescenti (>12 anni) secondo le linee guida GINA 2017.

	STEP 1	**STEP 2**	**STEP 3**	**STEP 4**	**STEP 5**
		Scegliere 1	Scegliere 1	Aggiungere 1 o più	Aggiungere 1 in progressione
Opzione principale	β 2 a breve durata al bisogno	CSI a bassa dose	CSI a bassa dose + LABA	CSI a bassa dose + LABA	CSI ad alta dose + LABA
Altre opzioni (in ordine decrescente di efficacia)		Anti-leucotrieni Cromoni	CSI a bassa dose + anti-leucotrieni CSI a dose medio-alta	Anti-leucotrieni Teofilline L-R	Anti-leucotrieni Anti-IgE (Omalizumab) Anti-IL 5 (Mepolizumab) Teofililine L-R CS orali

In tal modo l'asma viene classificato in:
- LIEVE: ben controllato con farmaci degli step 1-2,
- MODERATO: ben controllato con farmaci dello step 3,
- GRAVE: richiede farmaci dello step 4-5.

Conclusioni

Come si può notare, quella dell'asma non è una gestione terapeutica semplice, poiché si tratta di una patologia cronica, che può richiedere l'impiego di più farmaci e che spesso necessita di modifiche della strategia terapeutica al fine di ottenere il giusto controllo clinico. Il paziente va seguito in uno stretto *follow-up* (secondo le linee guida ogni 3-6 mesi) e deve essere educato a riconoscere e i sintomi e conseguentemente essere in grado di gestire situazioni potenzialmente gravi.
Quella di F. è una storia esempio, che getta luce sulle possibili criticità dei pazienti asmatici in età adolescenziale.
La mancanza di un supporto familiare e sociale adeguato, come nostro malgrado siamo costretti a constatare frequentemente, può condurre all'assenza totale di attenzione all'adolescente in difficoltà. Spesso l'adolescente si rifugia ai margini, nella propria nicchia, e tende a chiedere un aiuto esplicito solo raramente.
Ciò può addirittura implicare che un sintomo anche evidente, come quello della tosse, rimanga inascoltato per giorni, fino al momento in cui diventa così grave da necessitare di cure ospedaliere.
Nella gestione dell'asmatico adolescente il medico deve considerare una serie di ulteriori difficoltà, tra cui la tendenza del paziente a rifiutare la propria malattia, a sottostimare e non trattare i sintomi respiratori nella maniera adeguata, e a non voler mantenere un regolare *follow-up* che consenta eventuali aggiustamenti della terapia. L'adolescente, contestualmente ad altri cambiamenti cui è sottoposto, si trova, inoltre, a dover passare dalla gestione del pediatra a quella del medico di famiglia, che si traduce spesso nel passare di punto in bianco dall'esser trattato da paziente "*bambino*" a paziente "*adulto*". L'adolescente, tuttavia, rappresenta una tipologia particolare di paziente che è frequentemente in conflitto con il mondo adulto, rappresentato dalla famiglia, dalla scuola ed eventualmente anche dal medico. Per tale motivo egli può rifiutare a priori uno schema terapeutico e assistenziale che percepisce come "*imposto*" dall'alto.
La strategia ottimale consiste nel creare un solido rapporto di fiducia medico-paziente in maniera tale che la terapia venga ad esser accettata e condivisa. In definitiva, l'obiettivo sarebbe quello di passare dalla cura del sintomo alla cura del paziente adolescente in tutta la sua complessità.
Il loro grazie è il nostro successo terapeutico.

Corrispondenza:
Dr.ssa Diana De Bellis
U. O. Pediatria - Dipartimento Materno-infantile
IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano
Via Olgettina 60, Milano
Tel: 02 26432622/3400
E-mail: debellis.diana@hsr.it

References

1. de Benedictis D, Bush A. Asthma in Adolescence: Is There Any News?, Pediatr Pulmonol. 2017; 52:129-138.
2. Gore FM, Bloem PJ, Patton GC, et al. Global burden of disease in young people aged 10–24 years: a systematic analysis. Lancet. 2011; 377:2093-2102.
3. Royal College of Physicians Why asthma still kills: the National Review of Asthma Deaths (NRAD) confidential enquiry report. London, RCP. 2014.
4. Burgess JA, Matheson MC, Gurrin LC, et al. Factors influencing asthma remission: a longitudinal study from childhood to middle age. Thorax. 2011; 66:508-513.
5. Crump C, Winkleby MA, Sundquist J, et al. Risk of asthma in young adults who were born preterm: a Swedish national cohort study, Pediatrics. 2011; 127:e913-e920.
6. Johnson CC, Peterson EL, Joseph CL, et al. Birth weight and asthma incidence by asthma phenotype pattern in a racially diverse cohort followed through adolescenc, J Asthma. 2015; 16:1-7.
7. Wright AL, Stern DA, Kauffmann F, et al. Factors influencing gender differences in the diagnosis and treatment of asthma in childhood: the Tucson Children's Respiratory Study. Pediatr Pulmonol. 2006; 41:318-325.
8. Pedersen SE, Bateman ED, Bousquet J, et al. Determinants of response to fluticasone propionate and salmeterol/fluticasone propionate combination in the gaining optimal asthma control study, J Allergy Clin Immunol. 2007; 120:1036-1042.
9. Townsend EA, Miller VM, Prakash YS. Sex differences and sex steroids in lung health and disease, Endocr Rev. 2012; 33:1-47.
10. Farha S, Asosingh K, Laskowski D, et al. Effects of the menstrual cycle on lung function variables in women with asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2009; 180:304-310.
11. Sathish V, Martin YN, Prakash YS. Sex steroid signaling: implications for lung disease, Pharmacol Ther. 2015; 150:94-108.
12. Doganci A, Sauer K, Karwot R, et al. Pathological role of IL-6 in the experimental allergic bronchial asthma in mice, Clin Rev Allergy Immunol. 2005; 28:257-270.
13. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies, Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175:661-666.
14. Thomsen SF, Ulrik CS, Kyvik KO, et al. Association between obesity and asthma in a twin cohort.Allergy. 2007; 62:1199-1204.
15. Cibella F, Cuttitta G, La Grutta S, et al. A Cross-sectional study assessing the relationship between BMI, asthma, atopy, and eNO among schoolchildren. Ann Allergy Asthma Immunol. 2011; 107:330-336.
16. Hedman L, Bjerg A, Sundberg S, et al. environmental tobacco smoke and personal smoking is related to asthma and wheeze in teenagers. Thorax. 2011; 66:20-25.
17. Thacher JD, Gruzieva O, Pershagen G, et al. Pre- and postnatal exposure to parental smoking and allergic disease through adolescence. Pediatrics. 2014; 134:428-434.
18. Letitre SL, de Groot EP, Draaisma E, et al. Anxiety, depression and self-esteem in children with well-controlled asthma: case-control study. Arch Dis Child. 2014; 99:744-748.
19. Linee guida italiane per la diagnosi e il trattamento dell'asma, www.ginasma.it 2017.

Disturbi del comportamento alimentare ed iperattività: nuove teorie

Simonetta Marucci, Giulia De Iaco, Chiara Marsigliante

Servizio DCA ASL 1 e ASL 2 Umbria.

Riassunto

Uno degli ostacoli alla cura dei DCA risulta essere la bassa motivazione al trattamento, che si somma agli innumerevoli fattori di mantenimento del disturbo, impedendo la totale guarigione del paziente.
Tra essi l'iperattività, uno dei più frequenti sintomi dell'anoressia, rappresenta, non solo uno dei maggiori meccanismi di compenso che vengono messi in atto dalle pazienti per bilanciare le kilocalorie introdotte con la dieta, ma anche uno dei fattori di mantenimento del disturbo più importanti, che interferisce spesso con l'acquisizione di peso.
I pazienti dichiarano spesso di non riuscire a fermarsi e che il movimento risulti per loro irrefrenabile. La spiegazione "*biologica*" alla base di questo meccanismo risiede nella teoria AFFH (adapeted to flee famine) per cui i sintomi anoressici di restrizione calorica, iperattività e negazione della fame, riflettono un processo adattativo che un tempo facilitò la migrazione verso terre più fertili, in risposta alla carestia locale.
Questa teoria può spiegare anche l'evidente dispercezione corporea che le anoressiche manifestano e che viene ulteriormente confermata da studi di *neuroimmaging*.
Spiegare alle pazienti questo meccanismo adattativo, contribuisce alla consapevolezza circa l'esistenza di una causa "*biologica*" alla propria iperattività e dispercezione corporea, che influisce sulla motivazione al trattamento.
Il recupero del normopeso e delle condizioni nutritive fisiologiche, permette di ristabilire anche i normali network cerebrali di quelle aree coinvolte nella rappresentazione dello schema corporeo, sottolineando l'importanza del recupero del peso nel miglioramento della psicopatologia del paziente.

Parole chiave: *Anoressia Nervosa, iperattività, dispercezione corporea, motivazione al trattamento.*

Eating disorders and hyperactivity: New theories

Summary

One of the obstacles to the treatment of DCA is the low motivation to treatment, which is added to the countless factors of maintenance of the disorder, preventing total recovery of the patient.
Among them hyperactivity, one of the most frequent symptoms of anorexia, is not only one of the major compensation mechanisms that are put in place by patients to balance the kilocalories introduced with the diet, but also one of the most important maintenance factor of the disorder, which often interferes with weight gain.
Patients often tell that they can not stop and that the movement is irrepressible for them. The "biological" explanation underlying this mechanism lies in the AFFH (adapeted to flee famine) theory whereby the anorexic symptoms of caloric restriction, hyperactivity and denial of hunger reflect an adaptive process that once facilitated migration to more fertile lands, in response to the local famine.
This theory can also explain the evident bodily disperception that anorexics manifest and which is further confirmed by neuroimaging studies.
Explaining to patients this adaptive mechanism, contributes to the awareness about the existence of a "biological" cause to their hyperactivity and body desperception, which affects the motivation to treatment.
Recovery of the normal weight and of the physiological nutritional conditions, allows to restore also the normal cerebral networks of those areas involved in the representation of the body schema, underlining the importance of the recovery of weight in the improvement of the patient's psychopathology.

Key words: *Anorexia nervosa, hyperactivity, body disperception, motivation to treatment.*

I comportamenti dei pazienti con Anoressia Nervosa (AN) sono stati a lungo visti da medici e terapeuti come derivanti da un alterato controllo della alimentazione. Secondo il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Alimentari, l'AN è il risultato di una "*ricerca instancabile della magrezza*" ed un "*rifiuto a mantenere un peso corporeo normale*". I pazienti con AN si ritiene abbiano condizioni psicologiche problematiche ed i loro genitori sono sospettati di essere controllanti ed ipercritici.

Non ci sono, però, evidenze scientifiche concordanti per queste ipotesi. Ci sono una serie di fattori che non concordano totalmente con l'ipotesi che l'AN sia causata esclusivamente da problemi psicologici. Si sta invece facendo strada, sempre più, l'ipotesi di una forte componente genetica della AN. I ricercatori hanno identificato diverse mutazioni genetiche legate a comportamenti anoressici, ad alterazioni dell'appetito ed alterata attività delle molecole regolatorie a livello dei centri della fame e sazietà. Questi geni si attivano quando il peso corporeo diminuisce. I sintomi principali dell'AN – mancanza di appetito, iperattività e distorsione dell'immagine corporea – non variano tra gli individui, le epoche storiche, il sesso, l'età e la cultura (cosa che ci si aspetterebbe se i sintomi di questa malattia fossero una risposta simbolica a conflitti personali). Invece, i sintomi principali dell'AN si accordano con una risposta biologica alla fame (1).

Due ricercatori del dipartimento di Psicologia della Università del Montana hanno elaborato una teoria molto interessante, basata sulla ipotesi dell'"*adattato a fuggire la carestia*" (2): essa spiega come i sintomi dell'AN siano stati selezionati nel passato, quando raccoglitori-cacciatori affamati dovettero migrare in altri luoghi alla ricerca di cibo.

La capacità di ignorare la fame e muoversi velocemente avrebbe aiutato i raccoglitori del Pleistocene a spostarsi e quindi a sopravvivere. Ciò avrebbe conferito un enorme vantaggio evolutivo. I cambiamenti biologici, anche a livello cerebrale, portavano il cervello ad essere "*cieco*" rispetto alle riserve di grasso, conferendo motivazione ed ottimismo nell'affrontare un viaggio. Se il cervello avesse infatti avuto piena percezione della scarsità delle riserve, essi forse non avrebbero mai avuto il coraggio e la forza di spostarsi. L'autocontrollo, una maggiore sopportazione del dolore, la rigidità cognitiva ed il perfezionismo, avrebbe aiutato questi individui a persistere nel disperato viaggio a cui pochi sopravvivevano.

La mano della selezione naturale lascia le impronte digitali nei geni e nel fenotipo.

Effettuando ricerche su databases online e liste di riferimento di articoli riguardanti l'alterato funzionamento biologico in AN, gli autori hanno rivisto e valutato le evidenze per provare se questi cambiamenti fossero meglio comprensibili come disfunzioni biologiche o adattamenti evoluzionistici, attraverso la "*Inference to the Best Explanation*" (IBE), un metodo utilizzato per decidere quale, tra due spiegazioni, dovrebbe essere accettata come più coerente e adatta (3).

L'ipotesi che i cambiamenti biologici in AN siano dovuti a multiple disfunzioni, non è abbastanza plausibile. Il paradossolegato al solo paradigma biomedicoentra in conflitto con l'osservazione che le persone con AN hanno una più alta abilità atletica, una maggiore tolleranza del dolore e autocontrollo. L'ipotesi evoluzionistica offre invece gli elementi probatori a questa nuova teoria, fornisce un meccanismo convincente ed offre precisione, scopo, semplicità e predizione.

Quando sono valutate spiegazioni alternative usando il metodo IBE, l'ipotesi che i cambiamenti biologici siano stati selezionati nel passato, spiega l'ampio raggio di cambiamenti biologici trovati in AN. Questa ipotesi "*The adapted-to-flee-famine*" ha il vantaggio di essere sia facilmente esaminabile sia di avere un potenziale valore terapeutico, derivante dalla importanza del recupero del livello nutrizionale e della sua influenza sulle dinamiche psiconeuroendocrine.

Da questo punto di vista sappiamo che nelle pazienti anoressiche, in cui si ha una netta riduzione del tessuto adiposo, si assiste a una forte diminuzione dei livelli di leptina che a sua volta ha forte impatto, oltre che sul senso di sazietà, anche sul rilascio di altri ormoni regolati dall'asse ipotalamo-ipofisi. Abbiamo infatti:

- Una riduzione della secrezione di GnRH a livello ipotalamico e quindi di LH e FSH a livello della adenoipofisi con conseguente amenorrea;
- Riduzione della secrezione di TRH a livello ipotalamico e quindi di TSH a livello della adenoipofisi con bassi livelli di fT3 e fT4, a cui si aggiunge la maggiore produzione di reverse T3, con riduzione di fT3 (sindrome da bassa T3);
- Mancata inibizione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, con conseguente aumento della produzione di cortisolo che accentua la condizione di stress, induce catabolismo cronico e peggiora l'assottigliamento dello strato sottocutaneo;
- Mancata inibizione dell'attività motoria post-prandiale. I bassi livelli di leptina stimolano l'iperattività.

Per capire quali siano le basi biochimiche dei comportamenti associati ai DCA e dare uno spaccato dei sistemi neurochimici che ne sono coinvolti, sono stati creati in laboratorio dei modelli animali che potessero riproporre le caratteristiche del disturbo.

I dati raccolti da questi modelli hanno portato alla luce importanti scoperte circa le fisiologiche e neurochimiche alterazioni che possono essere la conseguenza o la causa della restrizione calorica associata all'esercizio fisico nelle pazienti anoressiche.

Il modello più comunemente utilizzato è l'ABA (*Activity BasedAnorexia*) in cui i campioni murini sono sottoposti a un regime alimentare severamente ristretto (1h/giorno di accesso al cibo) e libero accesso alla ruota. Dopo pochi giorni, questa combinazione porta ad iperattività, riduzione importante del peso corporeo, amenorrea e, in caso di mancato intervento di nutrizione forzata, a morte. È accertato che la restrizione calorica e la perdita di peso possano aumentare il rilascio di dopamina nel sistema limbico ed è dimostrato che la dopamina ha un ruolo negli ABA in relazione alla ricompensa e all'iperattività (4). Studi dimo-

strano infatti che la cura con antagonisti dopaminergici non selettivi, riduce i livelli di attività e aumenta l'intake di cibo nei modelli ABA (5). È interessante inoltre notare che anche la leptina attenua gli effetti della dopamina e alcuni comportamenti motivazionali nelle aree cerebrali legati alla ricompensa. È stato suggerito, infine, che anche il sistema oppioide viene alterato nelle pazienti anoressiche per cui queste diventano "*dipendenti*" del rilascio di oppioidi come risultato di una fame sostenuta "*vittoriosamente*". Studi di neuroimaging confermano un ridotto metabolismo e quindi attivazione di diverse aree cerebrali, come lo striato e la corteccia cingolata.
Eppure non si può ragionevolmente affermare che l'attività fisica sia dannosa per gli esseri viventi.
Diversi studi confermano che l'attività fisica abbia degli effetti positivi sulla salute dei mammiferi, sia a livello centrale che periferico. Essa diminuisce infatti la prevalenza di molte patologie quali l'obesità, il diabete mellito di tipo II, patologie cardio-vascolari, la steatosi epatica, lo stress, l'ansia e la depressione (6).
È solo quando essa è eccessiva ed associata a una dieta restrittiva che può portare a gravi problemi organici (7). Anche tra alcune categorie di atleti si possono osservare varie alterazioni:
- Un ritardo nella crescita;
- Atrofia muscolare;
- Amenorrea o disturbi metabolici;
- Suscettibilità ai disturbi del comportamento alimentare.

L'attività fisica, quindi, aggiunta alla restrizione calorica, porta ad una più rapida e severa perdita di peso.
Durante la prima settimana di restrizione calorica, l'attività fisica diminuisce lentamente l'*intake* di cibo, ma solo a breve termine. Essa accelera gli effetti della restrizione calorica sul grasso tissutale, senza proteggere la massa muscolare e ossea enon ha, perciò, un effetto protettivo nei confronti di osteoporosi e osteopenia.

Gli studi relativi alla incidenza di fattori di rischio per i DCA, all'interno di alcune pratiche sportive con forte focalizzazione sul peso corporeo, devono accendere un interesse sulla importanza della formazione dei preparatori atletici ed i responsabili delle agenzie sportive, affinchè lo sport non si trasformi da fattore importante e protettivo per la salute, in un elemento potenzialmente patogeno.

Bibliografia

1. *Marucci S, Dalla Ragione L. L'Anima ha bisogno di un luogo, Tecniche Nuove, Milano, 2016 (seconda ed).*
2. *Guisinger S. Adapted to flee famine: adding an evolutionary perspective on anorexia nervosa, Psychological Review. 2003; 110,745-761.*
3. *Guisinger S, Schuldberg D. Preliminary examination of biopsychosocial treatment for anorexia nervosa, Paper presented at the International Conference on Eating Disorders, Baltimore, MD. 2007; 2-5.*
4. *Sheurink AJ, et al. Neurobiology of hyperactivity and Reward: agreeable restlessness in Anorexia nervosa, PhysiolBehav. 2010; 100:490-495.*
5. *Nicole M. Avena and Miriam E. Bocarsly, Dysregulation of Brain Reward Systems in Eating Disorders: neurochemical information from animal models of Binge Eating, Bulimia Narvosa and Anorexia Nervosa, Neuropharmachology. 2012; 63(1):87-96.*
6. *Wasinski F, et al. Exercise and Caloric Restriction Alter the Immune System of Mice Submitted to a High-Fat Diet.Mediators of Inflammation. 2013, Article ID 395672.*
7. *Sasse SK, et al. Chronic voluntary wheel running facilitates corticosterone response habituation to repeated audiogenic stress exposure in male rats.Stress. 2008; 11(6):425-37.*

Corrispondenza:
Simonetta Marucci
Servizio DCA ASL 1 e ASL 2 Umbria
e-mail: simonetta.marucci@gmail.com



Dear Friends,

the project called Equality, submitted by 3 countries (Turkey, Spain and Italy) and approved by the European Union (EU) with the aim to train doctors and nurses in the prevention, diagnosis, and management of endocrine disorders of youth and young adults with thalassemias has been concluded the last 10th-11th of December in Antalya, thanks to the perfect organization and hospitality of Prof. Dr. Duran Canatan.

The Congress was organized under the auspicies and cooperation of Ministry of Health of Turkey, Antalya Governorship, Antalya Training Research and Education Hospital and the Antalya Thalassemia Association. More than 80 specialists in pediatrics, internal medicine, hematology, endocrinology took part in this event from 60 different cities and University hospitals of Turkey. In addition 20 nurses from Antalya hospitals participated to the meeting.

The meeting began with opening remarksof Prof. Dr. Duran Canatan (Antalya, Turkey), Dr. Vincenzo de Sanctis, MD (Ferrara, Italy), and Mr.Baki Karacay (Antalya Governorship, CEUPA, Antalya,Turkey), and Munip Ustundag (Former General Director of Ministry of Health, Ankara,Turkey).

The meeting included five sessions, chaired by Munip Ustündag, Prof. Dr.Erdal Kurtoglu, Assoc. Prof. Dr. Suheyla Gorar, Assoc. Prof. Dr. Doga Turkkahraman, Dr. Necati Koc, and Dr. Zekiye Ozdemir. The highlights of the meeting will be submitted for publication to Pediatric Endocrinology in Review.

In order to offer to the participants training material, that can be easily used and applied in the professional life, guideline, leaflets, video and medical publications are available in the Equality webpage: **www.equalityproject.eu**.

EQUALITY
EŞITLIK

Thanks to all of you for your continuous collaboration, support and help. May you get the desires success in your endeavors taken in the New Year 2019.

Vincenzo de Sanctis
Editor in Chief Endo-Thal

Endo-Thal

International Network of Clinicians for Endocrinopathies in Thalassemia and Adolescent Medicine (ICET-A)

Studio retrospettivo sulla crescita staturale post-menarca ed evoluzione dei flussi mestruali nelle ragazze con β-thalassemia major: correlazioni con l'età al menarca e la terapia chelante

Salvatore Di Maio[1], Pierluigi Marzuillo[2], Vincenzo De Sanctis[3]

[1] Primario Emerito dell'Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale "Santobono-Pausilipon", Napoli;
[2] Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli;
[3] Ambulatorio di Pediatria ed Adolescentologia, Ospedale Privato Accreditato Quisisana, Ferrara.

Abstract

A retrospective study on post-menarcheal height and menstrual history in β-thalassemia major patients: Correlations with age at menarche and chelation therapy

Statural growth from menarche to adult height was evaluated retrospectively in 71 β – thalassemia major patients. The mean height gain was reduced compared to normal population (3,5 cm vs 7,8 cm) but significantly and negatively correlated with the age at menarche ($r = -0,434$, $p < 0,0001$). Both age at menarche and age at secondary amenorrhea were positively correlated with the age at beginning of chelation therapy (n: 54, $r = +0,69$, $p < 0,00001$ e n: 65, $r = +0,82$, $p < 0,00001$, respectively). Because age at amenorrhea also was positively correlated with the duration of chelation-therapy ($n = 54$, $r = +0,42$, $p = 0,0016$), we suppose a window of sensibility to desferoxamine action, from late childhood to early adolescence, affecting both the timing of menarche, and therefore involving height gain post-menarche, and duration of hypothalamus-pituitary-ovary axis cyclic activity. Further studies are needed to confirm these data, to evaluate if there is a link with a specific iron chelating agent and patients' genotype.

Key words: β-thalassemia major, growth, menarche, secondary amenorrhea, chelation therapy.

Endo-Thal

Editor-in-Chief
Vincenzo De Sanctis Pediatric and Adolescent Outpatient Clinic, Quisisana Hospital, Ferrara (Italy)
Email: vdesanctis@libero.it

Associate Editor
Ashraf T Soliman Department of Pediatrics, Division of Endocrinology, Hamad General Hospital, Doha (Qatar)
Email: atsoliman@yahoo.com

Editorial Board
Iva Stoeva (Bulgaria), Michael Angastiniotis (Cyprus), Nicos Skordis (Cyprus), Mohamed El Kholy (Egypt), Heba Elsedfy(Egypt), Christos Kattamis (Greece), Praveen Sobti (India), Mehran Karimi (Iran), Maria Concetta Galati (Italy), Antonino Mangiagli (Italy), Giuseppe Raiola (Italy), Hala Al Rimawi (Jordan), Mohd Abdel Daem Mohd Yassin (Qatar), Ahmed El Awwa (Qatar), Yurdanur Kilinc (Turkey), Duran Canatan (Turkey), Bernadette Fiscina (USA)

Introduzione

I soggetti affetti β-thalassemia major frequentemente presentano bassa statura e ipogonadismo. Queste complicanze, conosciute da molti anni, persistono nonostante i notevoli progressi che ci sono stati nel trattamento di questa emoglobinopatia (1, 2). Il deficit staturale di questi soggetti si accentua verso i 9-10 anni d'età e diviene più evidente in epoca peri-puberale e puberale (3).
I fattori eziopatogenetici responsabili del ridotto spurt puberale sono molteplici, in particolare l'emosiderosi, l'anemia cronica, le complicanze d'organo (fegato e cuore) e delle ghiandole endocrine. In aggiunta, è stato osservato che l'uso dei farmaci chelanti del ferro, (desferrioxamina), può indurre una displasia ossea con interessamento dei corpi vertebrali (platispondilia), responsabile della ridotta crescita del tronco rispetto agli arti (4).
L'obiettivo del nostro studio è stato quello di analizzare la crescita post-menarca e la durata dei flussi mestruali in un gruppo di ragazze con β -thalassemia major, regolarmente od occasionalmente seguite dal 1979 al 2009, presso il day hospital di endocrinologia dell'infanzia ed adolescenza (VDS) di Ferrara.

Pazienti e metodi

In 81 ragazze affette da β-thalassemia major sono state valutate, retrospettivamente, la crescita staturale post-menarca e la durata dei flussi mestruali. Per la diagnosi di talassemia è stata utilizzata l'elettroforesi dell'emoglobina e la storia clinica delle pazienti. La tipizzazione genetica della emoglobinopatia era disponibile solo per un numero limitato di pazienti.
La statura, misurata con stadiometro a parete o con stadiometro "*Harpenden*", è stata espressa in *score* della deviazione standard (HSDS), secondo le tabelle di crescita di *Cacciari et al*. (5). La conversione in SDS delle misure della statura è stata utilizzata in quanto per l'analisi della crescita e dello sviluppo le variazioni dell'HSDS, di anno in anno, riflettono in maniera più efficace il tempo e l'ampiezza della crescita (6-8).
Mentre i dati relativi al tempo di crescita (sia età al menarca che all'amenorrea) erano disponibili per 67 ragazze arruolate nello studio, per 62 si disponeva dell'ampiezza (statura al menarca, statura definitiva e peso), per 54 pazienti dell'età al menarca e di inizio della terapia chelante e per 65 pazienti dell'età all'amenorrea e età di inizio della terapia chelante.
La crescita staturale dal menarca fino al raggiungimento della statura finale (definita da un incremento staturale nell'ultimo anno inferiore a 0,5 cm) è stata calcolata sulla base della differenza (espressa in centimetri) tra quest'ultima e la statura al menarca, ed è stata definita "*guadagno in statura post-menarca*".
Come indicatori della funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio abbiamo usato l'età al menarca, la storia mestruale e l'età alla comparsa dell'amenorrea secondaria.
Per la diagnosi di amenorrea secondaria (dovuta ad un ipogonadismo secondario) ci siamo attenuti ai criteri anamnestici ed endocrinologici (dosaggio delle gonadotropine basali, prolattina ed estradiolo).
L'indice di massa corporea (BMI, peso in kg/m^2) al menarca e all'epoca di insorgenza dell'amenorrea (dati raccolti entro ± 3 mesi da ognuno degli eventi) è stato scelto come misura dello stato nutrizionale.
Nell'analisi dei risultati sono stati considerati, oltre al BMI, i livelli serici delle transaminasi (ALT), della ferritina serica, l'età di inizio e la durata della terapia chelante avvenuta, in tutte le pazienti, con desferrioxamina per via sottocutanea, a partire dal 1978-1979.
Le stature al menarca e quelle finali sono state stratificate in base alle diverse età di comparsa del menarca, in accordo con i tempi della popolazione italiana, secondo *De Sanctis et al.* (9).
I cicli mestruali sono stati distinti in regolari (intervallo mestruale compreso tra 21 a 35 giorni), irregolari: in eccesso o difetto (oligomenorrea se l'intervallo è stato superiore ai 35 giorni ed inferiore ai 6 mesi, menorragia se inferiore a 21 giorni) o misti.
L'intervallo, espresso in anni, tra l'età al menarca e quella all'amenorrea è stata considerata come "*durata della attività ovarica ciclica post-menarca*". I livelli serici individuali di ferritina esaminati sono quelli dosati su prelievi raccolti entro ±3 mesi dall'epoca della amenorrea.
Infine, poiché nel corso degli ultimi decenni del secolo scorso il trattamento della talassemia è stato progressivamente modificato, intensificando il ritmo trasfusionale e la terapia chelante, l'età al menarca e all'amenorrea sono state analizzate rispetto all'anno di nascita, dagli anni '40 agli anni '70 del secolo scorso.

Risultati

Le misure della statura al menarca ed al raggiungimento della statura finale erano disponibili per 71 pazienti. Il loro "*guadagno in statura post-menarca*" è risultato pari a 3,5 cm, ridotto rispetto a quello della popolazione generale (7,8 ± 2,8 cm, secondo *Largo* e *Prader*) (10). In particolare, gli incrementi staturali nel 77,4% sono stati inferiori a 5 cm (-1DS), e nel 40,3% inferiori a 2,2 cm (-2DS), conservando, tuttavia, la fisiologica e significativa inversa correlazione con l'età al menarca. In sostanza, sono stati tanto maggiori quanto più bassa era l'età al menarca (n = 71, r = -0,434, p < 0,0001) (Figura 1).

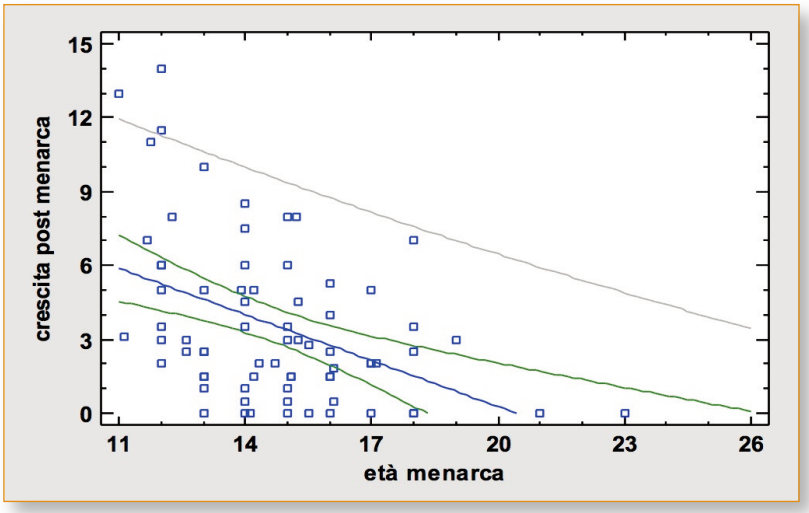


Figura 1. *Correlazione tra età al menarca e crescita staturale post menarca (n = 71, r = -0,43, p = 0,0001).*

Infatti, in 12 ragazze con menarca comparso entro l'età di 12,4 anni (± 1,3 anni), età media al menarca della popolazione normale italiana (Figura 2, A colonna 0), il guadagno staturale medio è stato di 6,8 cm (range 2-14 cm), ed in 8 di esse uguale o superiore a 5 cm, valore corrispondente a -1DS dell'incremento dei soggetti non talassemici.

Stratificando l'età al menarca ed i guadagni staturali post-menarca in rapporto alla BMI: <18,5; tra 18,6 e 19,9; tra 20 e 24,9 e superiore a 25 kg/m², l'ANOVA non ha dimostrato alcuna differenza tra i sottogruppi per l'età del menarca (n = 68 con p = 0,274) e per i guadagni in altezza (n = 71 con p = 0,496).

All'epoca del menarca la statura media è risultata significativamente maggiore nel gruppo di 12 ragazze che hanno presentato il menarca prima dell'età media di 12,4 anni. Infatti, il loro HSDS = -0,27 ± 0,74 è risultato superiore a quello delle ragazze maturate ad un'età significativamente più avanzata, con HSDS -1,3 ± 1 e -1,5 ± 0,98, rispettivamente per il gruppo con età al menarca compresa tra 12,5 e 15 anni, un valore che corrisponde alla media +2DS, e il gruppo di età superiore a 15 anni (p = 0,0008). Tuttavia, questo vantaggio è stato transitorio, poiché è scomparso al raggiungimento della statura finale quando non è più osservabile la differenza tra le stature suddivise secondo le diverse caratteristiche dei tempi del menarca (Figura 2A e B).

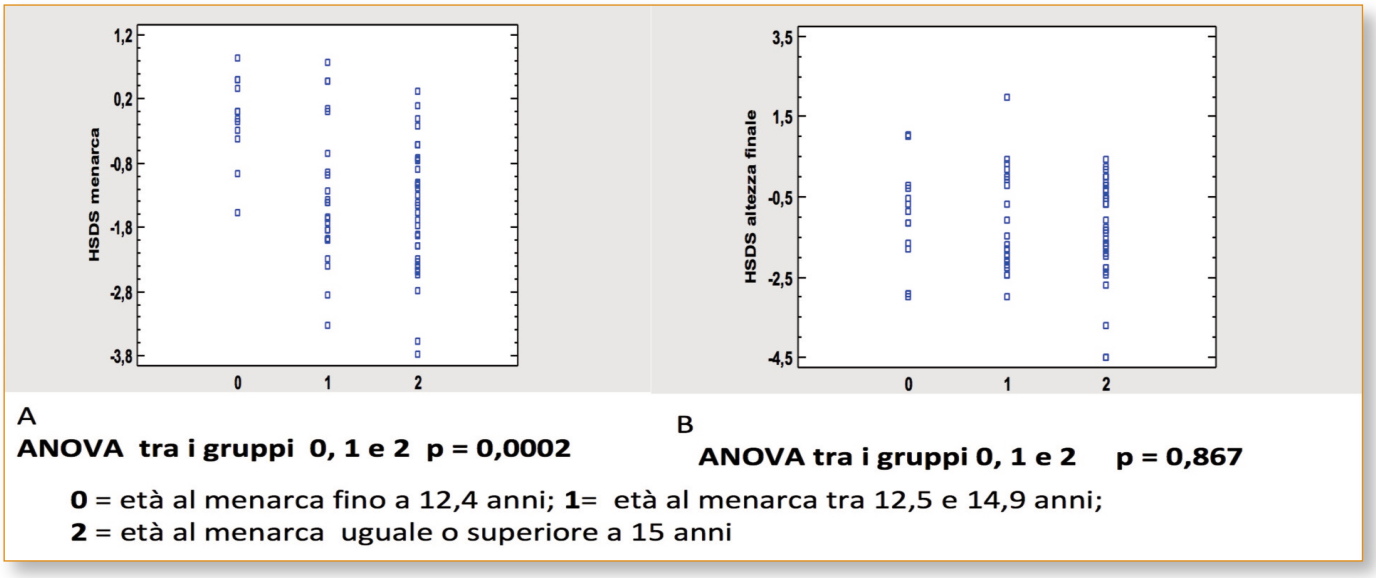


Figura 2. *Distribuzione delle stature al menarca (A) ed al raggiungimento dell'altezza finale (B) in rapporto all'età al menarca (0,1 e 2).*

Tabella 1.
Dati clinici, auxologici, trattamento con desferrioxamina e valori di ferritina in 2 gruppi di pazienti in rapporto alla crescita staturale (< o > al 3° centile).

Statura finale	< 3° centile (n=18)	> 3° centile (n=44)	p
Età al menarca, anni (DS)	15.1 (3.13)	14.6 (2.0)	0.39
Età all'amenorrea, anni (DS)	19,8 (6.4)	18.6 (4.2)	0.38
Cicli mestruali regolari, n (%)	10 (55.5)	31 (59.6)	0.91
BMI al menarca, Kg/m² (DS)	18.5 (3.13)	19.0 (2.42)	0.55
Ferritinemia all'ultimo follow-up, ng/mL (DS)	3079 (2713)	2922 (1678)	0.77
Età inizio terapia con desferoxamina, anni (DS)	12.5 (8.2)	12.3 (5.3)	0.88
Durata chelazione fino all'altezza finale, anni (DS)	7.2 (2.9)	6.9 (3.3)	0.70
Guadagno staturale post-menarca, cm (DS)	3 (3.3)	3.6 (3.1)	0.46

D'altra parte solo 2 di loro rientrano tra le 18 donne talassemiche su 62 (29%), che presentano bassa statura finale. Questo gruppo di ragazze con bassa statura non differiva da quello delle ragazze con statura nei limiti normali riguardo all'età al menarca, all'età all'amenorrea, alla regolarità dei cicli mestruali, al BMI al menarca, ai livelli di ferritinemia entro ± 3 mesi dall'amenorrea, all'età inizio e alla durata della terapia chelante e, infine, al guadagno staturale post-menarca (Tabella 1).
Il guadagno staturale post-menarca non aveva alcuna significativa correlazione con la durata della chelazione fino al menarca (n = 54, r = 0,19, p = 0,18) o con quella della chelazione fino all'amenorrea secondaria (n = 47, r = - 0,01, p = 0,92). Non disponendo delle stature dei genitori non è stato possibile valutare il ruolo del fattore genetico sui dati staturali raccolti nel nostro studio.
L'età al menarca è stata mediamente più alta di quella della popolazione generale italiana ma, sia nelle ragazze mai trattate col chelante (n: 13, comparsa del menarca a 14,8 ± 1,9 anni) che in quelle trattate a partire da un'età inferiore a 10 anni (n: 22, comparsa del menarca a 13,5 ± 1,6 anni) con un'età media di 7,3 ± 1,7 anni, rientrava nelle +2DS dalla media normale. Invece, l'età media al menarca è risultata ritardata (n: 32, comparsa del menarca a 15,7 ± 2,5 anni) nel gruppo di ragazze con l'inizio della terapia chelante dopo l'età di 10 anni, ad un'età media di 12,3 ±2,2 anni: la differenza tra le età al menarca dei tre gruppi è statisticamente significativa, ANOVA p = 0,002 (Figura 3).
Per quanto riguarda l'età all'amenorrea secondaria, un inizio della terapia chelante prima dei 10 anni si associava ad una età più precoce dell'amenorrea (n = 22, 16 ± 2 anni), mentre nelle ragazze con un inizio della terapia chelante dopo l'età di 10 anni l'amenorrea compariva significativamente più avanti (n = 32, 19 ± 3 anni), ed ad un'età ulteriormente maggiore (n = 13, 23,7 ± 7 anni) nelle ragazze che prima del menarca non avevano ricevuto terapia chelante: la differenza tra le età all'amenorrea dei tre gruppi era statisticamente significativa (ANOVA; p < 0,00001).
In sintesi, le ragazze mai sottoposte a terapia chelante fino al menarca hanno presentato la comparsa del menarca nell'ambito della normale variabilità, e il tempo dell'amenorrea, anche se prematuro, ad

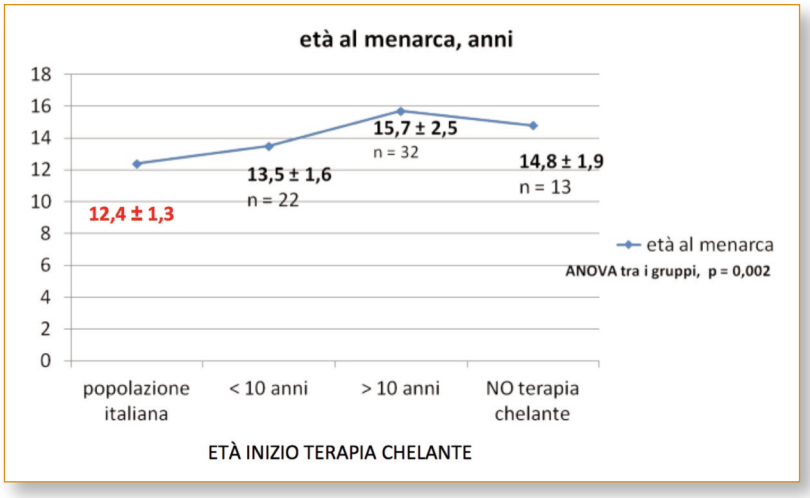


Figura 3. *Età al menarca vs età all'inizio della terapia chelante.*

un'età maggiore rispetto a quella delle ragazze che hanno iniziato la chelazione prima e dopo i 10 anni d'età. In aggiunta, l'età di inizio della terapia chelante correlava positivamente sia con l'età al menarca (n = 54, r = + 0,69, p < 0,00001) che con l'età all'amenorrea (n = 65, r = 0,82, p < 0,00001), e quest'ultima correlava, in modo significativo e positivo, anche con la durata della terapia chelante (n = 53, r = + 0,42, p = 0,0016). L'analisi dell'età al menarca e all'amenorrea in relazione all'anno di nascita, mostrava un loro significativo e progressivo abbassamento, p = 0,0008 e p < 0,0001 rispettivamente, a partire dalle ragazze nate negli anni '40-'50 a quelle nate negli anni '70.

Non c'era differenza significativa tra il gruppo delle 44 pazienti con cicli mestruali regolari e quello delle 27 pazienti con cicli mestruali irregolari relativamente al guadagno staturale post menarca (p = 0,807), i livelli di ferritina (p = 0,594), il BMI (p = 0,490), l'età all'amenorrea (p = 0,801), e quella al menarca (p = 0,790) utilizzando il *Wilcoxon rank-sum test*. Inoltre, è interessante notare che, anche se nelle nostre pazienti non c'è stata una correlazione significativa tra la regolarità dei cicli mestruali e l'età dell'amenorrea, le 7 donne che hanno raggiunto l'amenorrea nella fascia d'età più alta, cioè compresa tra 25 e 39 anni, non avevano ricevuto terapia chelante prima del menarca, e i loro cicli, nelle 3 ragazze in cui essa era giunta "*inattesa e improvvisa*", erano stati regolari per tutto il periodo dell'attività ovarica, e nelle altre 4 sono stati irregolari soltanto nel trimestre immediatamente precedente l'amenorrea secondaria.

Tra i livelli serici di ferritina e l'età all'amenorrea non abbiamo osservato alcuna significativa correlazione (n = 81, r = -0,11, p = 0,32). I livelli di ALT peri-amenorrea non avevano alcuna correlazione positiva con il guadagno staturale post-menarca (n = 61, r = 0,06, p = 0,64), né con l'età all'amenorrea (n = 70, r = -0,14, p = 0,23), o con la durata dell'attività ovarica post-menarca (n = 70, r = -0,13, p = 0,27).

Discussione

Il guadagno staturale delle nostre pazienti talassemiche dal menarca al raggiungimento della statura finale è risultato mediamente ridotto rispetto a quello che si osserva nella popolazione generale, conservando, tuttavia, la fisiologica e significativa inversa correlazione con l'età al menarca. In sostanza, è stata tanto maggiore quanto più bassa l'età al menarca.

Quest'ultima, come quella all'amenorrea secondaria, è risultata significativamente e positivamente correlata con l'età di inizio della terapia chelante. Infatti, il gruppo di ragazze che ha iniziato la terapia chelante con desferrioxamina, per via sottocutanea, prima dell'età di 10 anni ha presentato il menarca ad un'età inferiore rispetto alle ragazze con inizio dopo l'età di 10 anni (13,5 *vs* 15,7 anni, p = 0,002). Tuttavia, 13 ragazze mai trattate con il chelante prima del menarca hanno presentato la comparsa del primo flusso mestruale ad un'età intermedia (14,8 anni), inferiore a quella di coloro che hanno iniziato la terapia dopo i 10 anni d'età ed entro le +2DS rispetto alla media normale. Inoltre, queste 13 ragazze hanno presentato la comparsa di amenorrea a 23,7 ± 7 anni, in sostanza più tardivamente rispetto ai gruppi trattati prima o dopo i 10 anni di età (rispettivamente 16 ± 2 anni e 19 ± 3 anni). Poiché l'età all'amenorrea correlava anche con la durata della terapia chelante, è ragionevole ipotizzare una potenziale influenza negativa del chelante sull'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio in una fase circoscritta della crescita, verosimilmente dalla terza infanzia alla prima adolescenza, con la conseguenza di una variazione del tempo di crescita. Queste osservazioni si prestano ad alcune considerazioni di fisiopatologia della crescita e pubertà.

Nel modello infanzia/fanciullezza/pubertà (ICP *Growth Model*) proposto da *Karlberg* nel 1987 (11), la crescita staturale durante la pubertà, definita "*componente puberale*" della crescita (*adolescent pubertal growth spurt*), che convenzionalmente inizia con la ripresa della accelerazione progressiva (decollo o *take-off*) subito dopo il raggiungimento della massima decelerazione della velocità di crescita (*nadir*), comprende una fase di progressiva accelerazione fino al raggiungimento del picco massimo di crescita (PHV), e una fase di progressiva decelerazione fino al termine del periodo di accrescimento. Secondo *Hermanussen* (12), l'ampiezza dello spurt puberale è di 30-35 cm nel maschio e circa 25-30 cm nella femmina. È ben noto (13-17) che normalmente il menarca compare dopo il PHV nel corso della fase di decelerazione, mediamente dopo 1,3 anni e che la durata della pubertà femminile dallo stadio B2 (iniziale sviluppo mammario) fino al menarca è inversamente correlata con l'età

di inizio della pubertà (18). Ne consegue che l'intensità del picco puberale è tanto maggiore quanto più giovane è l'età di inizio della maturazione puberale (12, 19, 20). Coerentemente con queste osservazioni, *Bourguignon* (21) aveva già dimostrato che il fattore più importante nel determinare l'entità dei guadagni staturali è la durata della pubertà in quanto questa controbilancia la durata della fase di crescita della fanciullezza che può essere stata più lunga o più breve, rispettivamente nei ritardi o nelle precocità.
In sintesi, il guadagno staturale dipende dal timing puberale, mentre la velocità di crescita media mostra solo lievi variazioni. Nelle nostre pazienti abbiamo osservato che la componente di crescita post-menarca, sebbene sia risultata ridotta rispetto alla popolazione generale, ha conservato il modello accrescitivo che si osserva durante la pubertà fisiologica (cioè, è tanto maggiore quanto più bassa è l'età della comparsa del menarca).
È interessante, inoltre, rilevare che l'età di inizio della terapia chelante era positivamente correlata sia con l'età al menarca che con l'età all'amenorrea. Già *Bronspiegel-Weintrob et al*. (22) riportarono, nel 1990, che l'inizio della terapia chelante con desferrioxamina, prima dell'età della pubertà, determinava, in entrambi i sessi, un inizio non tardivo della maturazione puberale nei soggetti talassemici trasfusione-dipendenti. Infatti, il 90% delle ragazze che avevano iniziato la terapia chelante prima dei 10 anni (età media: 7,5 anni) raggiungeva una pubertà in tempi normali, obiettivo raggiunto soltanto dal 38% delle pazienti che avevano iniziato la terapia chelante dopo i 10 anni, ad un'età media di 14 anni.
Naturalmente va tenuto presente che, oltre all'età di inizio e alla durata della terapia chelante, altre importanti variabili possono influenzare l'età di comparsa del menarca, quali: i livelli di ferritina prima della chelazione, il regime trasfusionale utilizzato, le dosi del chelante del ferro e la compliance alla terapia chelante, l'associazione con altre complicanze endocrine e non endocrine. L'entità dello stato nutrizionale espresso in BMI non sembra giocare un ruolo importante sul decorso della crescita, almeno nelle nostre pazienti nelle quali esso non ha influenzato né il tempo di crescita (età di comparsa del menarca ed età di comparsa dell'amenorrea) né la sua dimensione.
Nel nostro studio retrospettivo non abbiamo osservato alcuna significativa correlazione tra la regolarità dei cicli mestruali e l'età di comparsa dell'amenorrea secondaria. Anche se sembra ragionevole ipotizzare che le ragazze con cicli irregolari potessero presentare una più precoce alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi gonadi, nelle nostre pazienti non è stata dimostrata alcuna differenza nei tempi dell'amenorrea tra pazienti con cicli regolari e pazienti con cicli irregolari, ma è degno di nota sottolineare che l'età più tardiva di comparsa dell'amenorrea è stata osservata nelle pazienti mai trattate con chelante per via sottocutanea prima del menarca. Sebbene non abbiamo potuto disporre dell'analisi di genetica molecolare di queste pazienti, non possiamo escludere del tutto che la loro forma di talassemia potesse essere meno grave.
Queste osservazioni hanno molte limitazioni legate principalmente alla natura retrospettiva del nostro studio. Non disponendo delle stature dei genitori delle pazienti né dell'età al menarca delle loro madri non è stato possibile valutare il ruolo del fattore genetico sul loro tempo di crescita. Inoltre, non disponiamo del dosaggio dell'ormone anti-Mülleriano (AMH) in quanto all'epoca dell'adolescenza tale dosaggio non era disponibile per le nostre pazienti. È ben noto che il dosaggio serico dell'AMH rappresenta un utile marcatore della riserva ovarica (23, 24). In conclusione, l'associazione tra l'inizio della terapia chelante e l'età di comparsa del menarca e dell'amenorrea indica che il chelante utilizzato nelle nostre pazienti potrebbe aver influenzato non solo l'accrescimento staturale, modulando il tempo di crescita, ma anche la storia mestruale delle ragazze con talassemia. I meccanismi fisiopatologici alla base di queste osservazioni restano del tutto ignoti. Pertanto, ulteriori studi sono necessari per confermare queste preliminari osservazioni e per valutare se questi effetti siano legati o meno ad uno specifico chelante del ferro.

Bibliografia

1. *Low LC. Growth in children with beta-thalassemia major. Indian J Pediatr. 2005; 72:159-164.*
2. *Low LC. Growth, puberty and endocrine function in beta – thalassaemia major. J Pediatr Endocrinol Metab. 1997; 10:175-184.*
3. *Caruso-Nicoletti M, De Sanctis V, Cavallo L, et al. Management of puberty for optimal auxological results in beta-thalassaemia major. J Pediatr Endocrinol Metab. 2001; 14(suppl 2):939-944.*
4. *Rodda CP, Reid ED, Johnson S, et al. Short stature in homozygoses beta-thalassaemia is due to disproportionate*

truncal shortening. Clin Endocrinol (Oxf). 1995; 42:587-592.

5. *Cacciari E, Milani S, Balsamo A, et al. Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (2-20 yr) J Endocrinol Invest. 2006; 29:581-593.*
6. *Hermanussen M. References for SD score changes. In: Hermanussen M (Ed). Auxology, studying human growth and development. Schweizerbart, Stuttgart, Germany. 2013; 11.4: 256-257.*
7. *Hermanussen M. Growth velocity. In: Hermanussen M (Ed) Auxology, studying human growth and development. Schweizerbart Science Publishing Stuttgart Germany. 2013; 9.2: 178-181.*
8. *Cole TJ. Presenting information on growth distance and conditional velocity in one chart: practical issues of chart design. Stat Med. 1998; 17:2697-2707.*
9. *De Sanctis V, Bernasconi S, Bianchin L, et al. Onset of menstrual cycle and menses features among secondary school girls in Italy: a questionnaire study on 3,783 students. Indian J Endocrinol Metab. 2014; 18(suppl 1): S84-S92.*
10. *Largo RH, Prader A. Somatic puberty development in girls. Monatsschr Kinderheilkd. 1987; 135:479-484.*
11. *Karlberg J. On the modelling of human growth. Stat Med. 1987; 6:185-192.*
12. *Hermanussen M. Adolescent growth spurt. In: Hermanussen M (Ed) Auxology, Studying Human Growth and Development. Schweizerbart Science Publishers, Stuttgart, Germany. 2013; 4.11: 64-65.*
13. *Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child. 1969; 44:291-303.*
14. *Lindgren G. Height, weight and menarche in Swedish urban school children in relation to socio-economic and regional factors. Ann Hum Biol. 1976; 3:501-528.*
15. *McKay HA, Bailey DA, Mirwald RL, et al. Peak bone mineral accrual and age at menarche in adolescent girls: a 6-year longitudinal study. J Pediatr. 1998; 133:682-687.*
16. *Rao S, Oshi S, Kanade A. Height velocity, body fat and menarcheal age of indian girls. Indian Pediatr. 1998; 35:619-628.*
17. *Pantsiotou S, Papadimitriou A, Douros K, et al. Maturational tempo differences in relation to the timing of the onset of puberty in girls. Acta Paediatr. 2008; 97:217-220.*
18. *Martí-Henneberg C, Vizmanos B. The duration of puberty in girlsisrelated to timing of itsonset. J Pediatr. 1997; 131:618-621.*
19. *Hermanussen M. Final height prediction. In: Hermanussen M. ed. Auxology, studying human growth and development. Schweizerbart Science Publishing, Stuttgart Germany, 2013; 5.4:82-87.*
20. *Castilho DS, Saito MI, Barros Filho AA. Crescimento pós-menarca emu ma coorte de meninas brasilieras. Arq Bras Endocrinol Metab. 2005; 49/6:971-977.*
21. *Bourguignon JP. Variations in duration of pubertal growth: a mechanism compensating for differences in timing of puberty and minimizing their effects on final height. BelgianStudy Group for Paediatric Endocrinology. Acta PaediatrScand. 1988; 347(suppl):16-24.*
22. *Bronspiegel-Weintrob N, Olivieri NF, Tyler B, et al. Effect of age at the start of iron chelation therapy on gonadal function in β-thalassemia major. N Engl J Med. 1990; 323:713-719.*
23. *Broer SL, Eijkemans MY, Scheffer GJ, et al. Anti-Müllerian hormone predicts menopause: a long-term follow-up study in normo-ovulatory women. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:2532-2539.*
24. *Tehrani FR, Shakeri N, Solaymani-Dodaran M, Aziz F. Predicting age at menopause from serum Anti-Müllerian hormone concentration. Menopause. 2011; 18:766-770.*

Corrispondenza:

Dr. Salvatore Di Maio

Primario Emerito dell'Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale "Santobono-Pausilipon", Napoli

Via Degli Aranci 59

80067 Sorrento (NA)

Tel:081 8785552

E-mail: dimaiosalvatore@tin.it

Istruzioni agli Autori

Obiettivo della rivista

La Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescenza, organo ufficiale della Società Italiana di Medicina dell'Adolescenza, si propone di favorire la cultura e la conoscenza degli aspetti medici, etici, educativi e psicosociali della età adolescenziale con l'obiettivo di migliorare l'approccio all'assistenza e alle problematiche dell'età evolutiva.
La Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescenza, quadrimestrale, pubblica articoli di aggiornamento, articoli originali, casi clinici, esperienze sul campo, rassegne specialistiche di Esperti di diverse discipline mediche (pediatria, medicina legale, dermatologia, ginecologia, andrologia, odontoiatria, diagnostica di laboratorio e per immagini, medicina dello sport).

Front line accetta contributi, esperienze di medici e non medici che si occupano di adolescenti.
Per questa rubrica non sono necessari l'abstract e la bibliografia.

Endothal è l'organo ufficiale dell'Association of Clinical Endocrinologists for Thalassaemia and Adolescent Medicine (A-CET-A).

Magam news pubblica i contributi scientifici del Mediterranean and Middle East Action Group for Adolescent Medicine.

Preparazione degli articoli

Il primo Autore deve dichiarare all'Editor in Chief che i contributi sono inediti ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente anche in materia di etica della ricerca (Vedi **http://www.icmje.org/urm_main.html**).
La redazione si riserva di modificare i testi nella forma per uniformarli alle caratteristiche della rivista.
Gli articoli devono essere dattiloscritti con doppio spazio su fogli A4 (210 x 297 mm), lasciando 20 mm per i margini superiore, inferiore e laterali.
La prima pagina deve contenere: titolo, nome e cognome (per esteso) degli Autori, istituzione di appartenenza e relativo indirizzo (telefono, fax, indirizzo di posta elettronica).
La seconda pagina deve contenere un **riassunto in italiano ed in inglese, il titolo in inglese e 2-5 parole chiave in italiano ed in inglese**.
Per la bibliografia, che deve essere essenziale (limitata ad un massimo di 25 voci), attenersi agli "*Uniform Requirements for Manuscript submitted to Biomedical Journals*" (New Eng J Med 1997; 336:309).
Le referenze bibliografiche devono essere numerate progressivamente nell'ordine in cui sono citate nel testo (in numeri arabi tra parentesi).
I titoli delle riviste devono essere abbreviate secondo lo stile utilizzato nell'*Index Medicus* (la lista può essere eventualmente ottenuta al seguente sito web: **http://www.nlm.nih.gov**).
Per gli articoli con più Autori vanno riportati i primi tre seguiti da *et al.*
La lunghezza del testo deve essere compresa tra 1.500 e 2.500 parole.

1. I manoscritti devono essere preparati seguendo rigorosamente le norme per gli Autori.
2. Gli Autori, se necessario, devono indicare che lo studio è stato approvato dal Comitato Etico, che è stato ottenuto il consenso informato scritto per lo studio ed il permesso per la pubblicazione nel testo di eventuali fotografie del paziente.
3. L'Autore è tenuto a dichiarare l'eventuale presenza di conflitti di interesse, la quale sarà segnalata in caso di pubblicazione.
4. L'articolo verrà sottoposto al giudizio di due Referee ed eventualmente dell'Editor in Chief.
5. Gli Autori dovranno seguire le raccomandazioni riportate nel sito **http://www.icmje.org/urm_main.html** per la preparazione dei lavori scientifici e gli aspetti etici della ricerca.

La pubblicazione dei lavori scientifici è gratuita.

Articoli standard di riviste

Parkin MD, Clayton D, Black RJ et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobil: 5 year follow-up. Br J Cancer 1996; 73:1006-1010.

Articoli con organizzazioni come autore

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996; 164:282-286.

Articoli in supplementi al fascicolo

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. Semin Oncol 1996; 23 (Suppl 2):89-92.

Libri

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skill for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publisher; 1996.

Capitolo di un libro

Philips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995, p. 465-470.

Figure e Tabelle

Per le illustrazioni tratte da altre pubblicazioni è necessario che l'Autore fornisca il **permesso scritto di riproduzione**.
Le figure (disegni, grafici, schemi, fotografie) devono essere numerate con numeri arabi secondo l'ordine con cui vengono citate nel testo ed accompagnate da didascalie redatte su un foglio separato.
Le fotografie possono essere inviate come immagini elettroniche (formato JPEG o TIFF).
Ciascuna tabella deve essere redatta su un singolo foglio, recare una didascalia ed essere numerata con numeri arabi secondo l'ordine con cui viene citata nel testo.

Come e dove inviare gli articoli

Il testo (salvato in file di Word) e le immagini (File JPG o TIFF) devono essere spediti al seguente indirizzo e-mail:

Dott Gabriella Pozzobon
Presidente SIMA ed Editor in Chief
Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescenza

e-mail: gabriella.pozzobon@hsr.it

Una volta che il manoscritto ha ricevuto l'approvazione della sua versione definitiva, viene messo nel calendario delle pubblicazioni e pubblicato alla prima occasione possibile, tenendo in considerazione il piano Editoriale della testata.

Con la pubblicazione del manoscritto gli Autori trasferiscono la proprietà ed i diritti d'Autore all'Editore Scripta Manent s.n.c. Milano.

SCRIPTA MANENT
EDIZIONI
UBI CONSISTAM

è orgogliosa di annunciare la pubblicazione di



LA RIVISTA PER LA SALA D'ASPETTO DELL'AMBULATORIO MEDICO PREMIO ANGI 2018 PER L'INNOVAZIONE

TRATTATO ITALIANO DI NUTRACEUTICA CLINICA

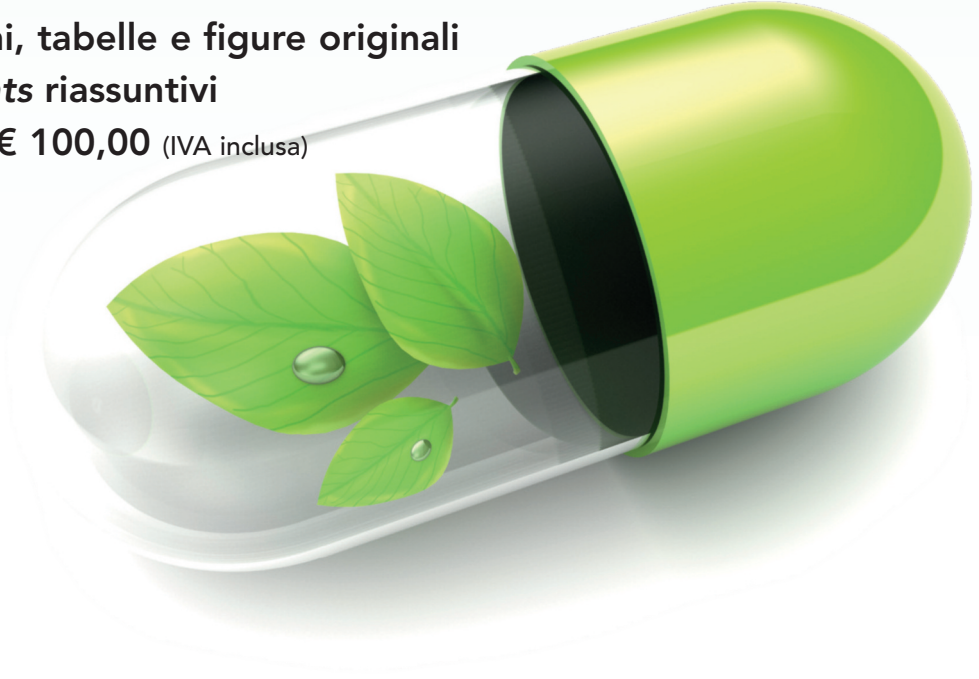
a cura di

Arrigo F. G. Cicero
Società Italiana di Nutraceutica

coadiutori

Alessandro Colletti e Francesco Di Pierro

61 Autori e Co-Autori
616 Pagine, 38 Capitoli
Bibliografia ricca ed attuale
Immagini, tabelle e figure originali
***Highlights* riassuntivi**
Prezzo: € 100,00 (IVA inclusa)



SINut
Società Italiana di Nutraceutica

SCRIPTA MANENT EDIZIONI

Per informazioni su costi e condizioni di acquisto, inviare un'e-mail a:
trattato.nutraceutica@gmail.com o chiamare i numeri: **02 70608060** - **377 1785150**.