

INDICE

1.	<u>Introduzione</u>	<u>pg.2</u>
2.	<u>Neonato pretermine</u>	<u>pg.3</u>
3.	<u>Displasia broncopolmonare</u>	<u>pg.5</u>
4.	<u>Corticosteroidi</u>	<u>pg.8</u>
5.	<u>Troponina</u>	<u>pg.10</u>
6.	<u>Glicemia</u>	<u>pg.11</u>
7.	<u>Trigliceridi</u>	<u>pg.12</u>
8.	<u>Scopo</u>	<u>pg.13</u>
9.	<u>Materiali e metodi</u>	<u>pg.14</u>
10.	<u>Risultati</u>	<u>pg.18</u>
11.	<u>Discussione e conclusione</u>	<u>pg.23</u>
12.	<u>Bibliografia</u>	<u>pg.25</u>

INTRODUZIONE

Il neonato pretermine ha un aumento rischio di sviluppare bronco displasia polmonare (BPD) rispetto ai neonati a termine. L'eziopatogenesi della BPD è associata ad un processo infiammatorio a carico del polmone che ne blocca lo sviluppo. Tra gli strumenti a disposizione del medico neonatologi per ridurre l'infiammazione nel tentativo di prevenire la BPD c'è la somministrazione di corticosteroidi (idrocortisone, metilprednisolone, desametasone).

Oltre ad essere potenti antinfiammatori, i corticosteroidi hanno anche importanti effetti metabolici secondari, come ad esempio cardi tossicità, iperglicemia e ipertrigliceridemia, che sono stati ben categorizzati nell'uomo adulto mentre pochi dati sono disponibili sul neonato pretermine.

Lo scopo di questa tesi è stato valutare l'effetto dei corticosteroidi somministrati per la prevenzione della BPD sulla concentrazione plasmatica di troponina, trigliceridi e glucosio in un modesto campione di neonati pretermine. I risultati di questo studio pilota sono rassicuranti in quanto la variazione riscontrata per questi parametri non è risultata statisticamente significativa al dosaggio attualmente in uso. Inoltre, essi forniscono una solida base per il disegno di studi successivi di adeguata numerosi.

neonato pretermine

Si definisce pretermine un neonato la cui nascita avviene prima della 37° settimana gestazionale. I neonati prematuri in base all'età gestazionale alla nascita sono ulteriormente classificati come:

- Estremamente pretermine: < 28 settimane;
- Molto pretermine: 28.0 a 31.6 settimane;
- Moderatamente pretermine: 32.0 a 33.6 settimane;
- Tardo pretermine: da 34.0 a 36.6 settimane.

I neonati prematuri sono classificati anche in base al peso alla nascita in:

- < 1000 g: peso estremamente basso alla nascita;
- da 1000 a 1499 g: peso alla nascita molto basso;
- da 1500 a 2500 g: peso basso alla nascita

L'incidenza e la gravità delle complicanze dei neonati prematuri aumentano con la diminuzione dell'età gestazionale e del peso alla nascita. La maggior parte delle complicanze è legata alla disfunzione per immaturità degli organi. In alcuni casi esse si risolvono del tutto grazie alle terapie mediche ricevute in corso di ricovero; in altri, vi sono problematiche organiche residue che possono impattare sulla qualità di vita di questi neonati.

Una ridotta funzionalità polmonare è tra le complicanze più frequenti dei neonati pretermine. La produzione del surfattante spesso non è adeguata a prevenire il collasso alveolare e l'atelettasia, situazione che

può provocare sindrome da distress respiratorio (malattia della membrana ialina). A prescindere dalla causa, molti bambini prematuri hanno persistente sofferenza respiratoria e una continua necessità di supporto respiratorio (chiamata malattia di Wilson-Mikity, insufficienza polmonare cronica di prematurità o insufficienza respiratoria di prematurità). Alcuni bambini vengono svezzati con successo in alcune settimane mentre altri possono sviluppare displasia broncopolmonare.

Displasia broncopolmonare

La displasia broncopolmonare (BPD) è una malattia polmonare associata a infiammazione cronica che porta ad un alterato sviluppo dell'albero respiratorio polmonare causando scambi gassosi inadeguati con necessità di supporto ventilatorio e supplementazione di ossigeno a lungo termine. Scambi respiratori inefficienti si accompagnano spesso ad uno sviluppo somatico subottimale e quindi i neonati con BPD hanno deficit motori e cognitivi. I neonati con BPD, infatti, mostrano un tasso elevato di 3-4 volte di arresto della crescita e di problemi di sviluppo neurologico. Per molti anni, questi neonati sono ad alto rischio di sviluppare l'asma più tardi nella vita e infezioni delle basse vie respiratorie (specialmente polmonite o bronchiolite virali) e possono rapidamente sviluppare uno scompenso respiratorio in caso di infezione polmonare.

I principali fattori di rischio per lo sviluppo di BPD nel neonato sono:

- Ventilazione meccanica prolungata;
- Alte concentrazioni dell'ossigeno inspirato;
- Infezione (p. es., corioamnionite o sepsi);
- Grado di prematurità;

- Elevate pressioni di picco inspiratorio;
- Grandi volumi correnti di fine espirazione;
- Collasso alveolare ripetuto;
- Aumentata resistenza delle vie aeree;
- Aumentata pressione arteriosa polmonare;
- Sesso maschile;
- Ritardo di accrescimento intrauterino;
- Suscettibilità genetica;
- Fumo materno.

Nei pazienti che sviluppano BPD, si interrompe lo sviluppo della normale architettura del polmone, si sviluppano un numero minore di alveoli di maggiori dimensioni e l'interstizio si ispessisce. Inoltre, i vasi polmonari si sviluppano in modo anomalo, con capillari i meno e/o anormalmente distribuiti; la resistenza polmonare può risultare aumentata e si ha spesso ipertensione polmonare per vasocostrizione arteriolare polmonare con grave riduzione del flusso ematico polmonare e shunt destro-sinistro a livello atriale e/o duttale.

La RX torace inizialmente mostra un diffuso opacamento dei campi polmonari per accumulo di essudato; l'aspetto, quindi, diviene multicistico oppure a spugna, con alternanza di zone di enfisema, fibrosi polmonari e atelettasie. L'epitelio alveolare desquama e nell'aspirato tracheale si possono ritrovare dei macrofagi, neutrofilo e mediatori dell'infiammazione (TAS).



Nel neonato pretermine la diagnosi di BPD è principalmente legata alla necessità di ossigeno: il paziente deve aver avuto bisogno di almeno 28 giorni di ossigeno $> 21\%$ o deve aver necessitato di ossigeno supplementare a ≥ 36 settimane (calcolate dall'ultimo ciclo).

Essendo l'inflammatione la principale responsabile dello sviluppo della BPD, la terapia oggi più utilizzata nei reparti di terapia intensiva neonatale è la somministrazione di corticosteroidi (idrocortisone, metilprednisolone e desametasone) oppure per via inalatoria (meno frequente)¹. Diversi studi hanno dimostrato il numero di cellule infiammatorie e i livelli di chemochine e citochine sono notevolmente ridotti nel liquido broncoalveolare dopo il trattamento postnatale con corticosteroidi. Tuttavia, dosi ripetute e / o elevate di corticosteroidi possono avere notevoli effetti collaterali a lungo termine sulla crescita somatica, cerebrale e polmonare. Alcuni studi hanno, infatti, dimostrato che neonati trattati con desametasone hanno un deficit di neurosviluppo a medio e lungo termine rispetto ai neonati con caratteristiche simili. Studi più recenti su idrocortisone e budesonide per via inalatoria nella displasia broncopolmonare non hanno rilevato esiti negativi nel neurosviluppo a lungo termine; tuttavia, l'attuale raccomandazione di utilizzare corticosteroidi sistemici e inalatori solo nei casi in cui non si ritenga possibile una alternativa. Il difficile equilibrio tra il guadagno a breve termine e i possibili effetti collaterali

a lungo termine dei corticosteroidi nei pretermine rimane un problema di difficile gestione medica.

Corticosteroidi

I corticosteroidi sono molecole di sintesi strutturalmente simili al cortisolo, un ormone steroideo fisiologicamente prodotto dalle ghiandole surrenali. Questo ormone è in grado di modulare le reazioni infiammatorie e l'attività del sistema immunitario. L'ormone cortisolo svolge azioni correlate a diversi sistemi omeostatici quali:

- Metabolismo glucidico
- Metabolismo proteico
- Metabolismo lipidico
- Metabolismo del tessuto osseo
- Escrezione renale di sodio e potassio
- Secrezione acida gastrica

- Crasi ematica (equilibrio tra le varie cellule e i vari componenti del sangue)
- Tono dell'umore.

Lo scopo della produzione di farmaci corticosteroidi è quello di riprodurre le funzioni del cortisolo naturale. Per le proprietà antinfiammatorie, i corticosteroidi vengono definiti “antinfiammatori steroidei” per distinguerli dai FANS (antinfiammatori non steroidei). Il meccanismo attraverso il quale i corticosteroidi esplicano la propria azione antinfiammatoria e immunosoppressiva coinvolge i diversi processi biochimici che si verificano nelle cellule in risposta ad agenti infettivi, allergeni, sostanze estranee, ecc. I corticosteroidi inibiscono i processi cellulari che determinano la sintesi di sostanze pro-infiammatorie e immunostimolanti, attivando quei processi attraverso i quali vengono prodotte sostanze antinfiammatorie e immunosoppressive con lo scopo di contenere la sintomatologia caratteristica degli stati infiammatori.

Sono disponibili diverse tipologie di corticosteroidi di sintesi che si differenziano tra loro per la maggiore o minore intensità e specificità dell'azione e per la più o meno lunga durata. Tra le varie molecole troviamo i seguenti principi attivi di corticosteroidi:

- Cortisone
- Prednisone
- Prednisolone
- Metilprednisolone
- Meprednisone
- Beclometasone
- Triamcinolone
- Parametasone

- Idrocortisone.

I corticosteroidi non curano la causa ma agiscono sulla sintomatologia alleviando i disturbi e i danni legati all'infiammazione. Oltre a tale effetto, i corticosteroidi di sintesi possono interferire con i diversi sistemi regolati dal cortisolo. A causa di questa interferenza con questi sistemi di omeostasi dell'organismo possono verificarsi degli effetti collaterali dei corticosteroidi, che includono ritenzione idrica, iperglicemia, perdita di potassio, iperlipidemia, ecc.

Troponina

Le troponine sono enzimi di natura proteica presenti nel muscolo scheletrico e cardiaco; a tali livelli, regolano la contrazione muscolare, controllando l'interazione calcio mediata di actina e miosina. Le troponine cardiache sono isoforme specifiche del cuore e, normalmente, sono presenti nel sangue in quantità molto piccole. Quando si verifica un danno alle cellule del muscolo cardiaco, queste proteine vengono rilasciate nel circolo ematico: maggiore è il danno, più alta è la loro concentrazione nel sangue. Per tale motivo, il test della troponina è utile per supportare la diagnosi di infarto e di altri problemi cardiaci a carattere infiammatorio o ischemico.

All'interno del miocita, le troponine si trovano prevalentemente in forma legata (complesso troponinico), ma una minima parte esiste anche in forma libera citoplasmatica.

Il complesso delle troponine è costituito da tre subunità:

- TnC (Troponina C), calcio legante;
- TnT (Troponina T), legante la tropomiosina;
- TnI (Troponina I), inibitoria.

Di queste, solo la TnI e la TnT sono isoforme specifiche per i cardiomiociti e vengono rilasciate nel sangue solo in seguito a determinati danni (es. infarto miocardico, ischemia, processi infiammatori, esposizione a tossici o traumi). Il limite di riferimento superiore nei neonati sani era di 0.097 microgrammi/l per cTnT e 0.183 microgrammi/l per cTnI. Diversi studi in letteratura hanno evidenziato una associazione tra corticosteroidi e livelli sierici di troponina. Questi lavori indicano un aumento del valore di cTnT e cTnI dopo somministrazione di corticosteroidi in modelli animali (pecore, babbuini e suini) a conferma della cardiotossicità dei corticosteroidi.

Glicemia

Glicemia è la concentrazione di glucosio nel sangue. Il glucosio è una molecola chiave del metabolismo. L'organismo ha, infatti, bisogno della giusta quantità di glucosio come fonte di energia necessaria al corretto funzionamento dell'organismo.

Il livello normale di glucosio nel sangue nei neonati è di 40 mg/dL a 150 mg/dL.

L'ipoglicemia è una condizione caratterizzata da un livello di glucosio nel sangue più basso del range di normalità (<40 mg/dL) e può essere transitoria (a breve termine) o persistente (a lungo termine). Viceversa,

l'iperglicemia è caratterizzata da un livello di glucosio nel sangue più alto del range di normalità (>175 mg/L).

L'ipoglicemia viene solitamente trattata con somministrazione di glucosio intravenosa, mentre l'iperglicemia con la sospensione o riduzione di alimenti contenenti glucosio oppure nei casi più gravi con la somministrazione di insulina. Chiaramente questi trattamenti richiedono un attento monitoraggio medico per evitare deficit calorico eccessivo e mantenere la glicemia a livelli ottimali. Episodi di ipoglicemia e iperglicemia, soprattutto se persistente, è noto essere associati a deficit di neurosviluppo nel neonato.

Trigliceridi

Nell'organismo, i trigliceridi costituiscono la forma principale di deposito di grasso tissutale. I trigliceridi vengono digeriti nel duodeno e mediante l'azione di lipasi ed acidi biliari, essi sono idrolizzati a glicerolo ed acidi grassi. Una volta assorbiti, vengono ri-sintetizzati all'interno degli enterociti e associati ad apoproteine a formare particelle lipoproteiche note come chilomicroni che sono rilasciate nel sistema portale. I trigliceridi si ritrovano anche in altre lipoproteine

plasmatiche coinvolte nel trasporto dei lipidi ai tessuti (VLDL, IDL, LDL) e dai tessuti al fegato (HDL).

Nel neonato, la trigliceridemia è considerata ottimale se inferiore a 200 mg/dL; valori superiori caratterizzano l'ipertrigliceridemia, una condizione che mette a rischio la salute del bambino.

L'ipertrigliceridemia è comune nei neonati estremamente prematuri che a causa della loro prematurità hanno un apparato digerente non adatto alla digestione e assorbimento degli alimenti per cui molto spesso i medici decidono di alimentarli mediante via parenterale usando soluzioni di glucosio, aminoacidi ed emulsioni lipidiche. Un monitoraggio regolare e un tempestivo aggiustamento dell'assunzione di lipidi in presenza di ipertrigliceridemia, riducendo al minimo la durata dell'esposizione ipertrigliceridemia, possono mitigare le potenziali conseguenze.

L'ipertrigliceridemia è grave quando si supera 4.5 mmol/L, ed essa è stata associata ad un aumento della mortalità e grave retinopatia del prematuro.

SCOPO

Ad oggi, pochi dati sono disponibili sugli effetti metabolici secondari associati all'utilizzo di corticosteroidi nel neonato prematuro a rischio di sviluppare BPD.

Lo scopo di questa tesi è stato valutare l'effetto della terapia corticosteroidica sulla concentrazione plasmatica di troponina, glucosio e trigliceridi in neonati pretermine a rischio di BPD.

Materiali e metodi

I neonati ricoverati presso il presidio ospedaliero “G.Salesi” di Ancona dal 2016 al 2021, con età gestazionale alla nascita < 32 settimane che hanno ricevuto terapia corticosteroidica per rischio di BPD e avevano disponibili 2 o più campioni di plasma prima dell’inizio e dopo terapia

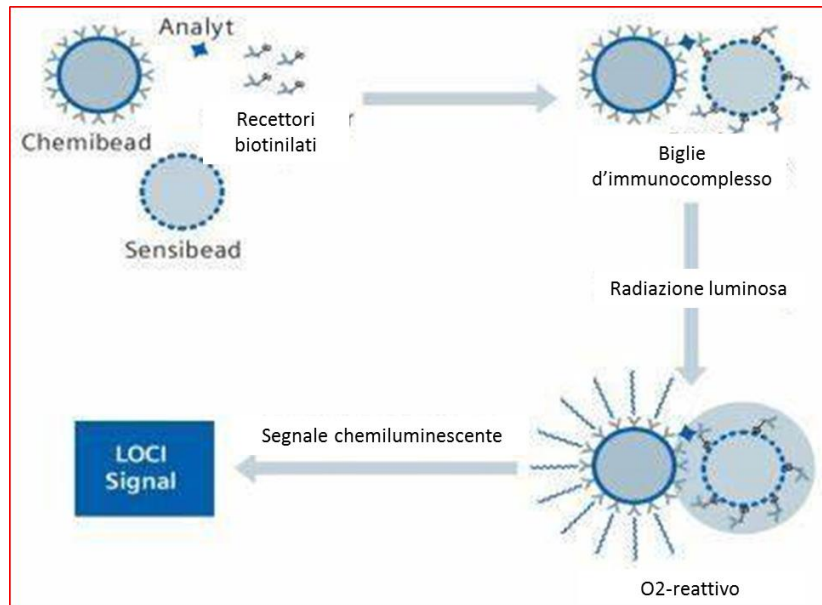
corticosteroidea sono stati studiati. Sono stati esclusi dallo studio neonati con malformazioni congenite o in trattamento con farmaci con effetti noti sulla funzionalità cardiaca, glicemia e trigliceridemia.

Per ogni paziente è stata individuato sono stati selezionati 2 campioni di plasma raccolti nei 15 giorni prima e dopo l'inizio della terapia. Su questi campioni di plasma sono stati dosati troponina e trigliceridi. I dati di glicemia registrati dalle infermiere nello stesso periodo sono stati recuperati dalle cartelle dei pazienti.

La troponina plasmatica è stata determinata usando la strumentazione automatica Dimension Vista della Siemens situato nel laboratorio d'analisi all'interno dell'Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Umberto I G.M. Lancisi G. Salesi. La determinazione della troponina è eseguita usando un kit composto di un flex per la cTnI (troponina cardiaca inibitoria) ad alta risoluzione. Il principio del metodo è un immunodosaggio chemiluminescenze omogeneo a sandwich basato sulla tecnologia LOCI. Quest'ultima comprende due reagenti sintetici in microsfere e due frammenti di anticorpi monoclonali anti-troponina I cardiaca biotinilati. Il primo reagente in microsfere (Sensibead) è rivestito con streptavidina e contiene un colorante fotosensibilizzante. Il secondo reagente in microsfere (Chemibead) è rivestito con un terzo mAb anti-troponina I cardiaca e contiene un colorante luminescente.

Il campione viene incubato con anticorpi biotinilati e Chemibead per formare sandwich microsfere-anticorpo anti-cTnI biotinilato. Vengono aggiunte le Sensibead e si legano alla biotina per formare immunocomplessi di coppie di granuli. L'illuminazione del complesso a 680 nm genera ossigeno singoletto delle Sensibead che si diffonde nelle Chemibead, innescando una reazione chemiluminescente. Il

segnale risultante viene misurato a 612 nm e costituiscono una funzione diretta della concentrazione di troponina I cardiaca nel campione.



La trigliceridemia è stata misurata sui campioni dei pazienti studiati mediante metodo spettrofotometrico usando il kit “Trigliceridi FL” della Chema Diagnostics che consiste di un reagente specifico composto da tampone Good’s a pH 6.8, ATP 2 millimoli, glicerolo chinasi > 300 U/l, perossidasi > 1000 U/l, lipoproteinlipasi > 1000 U/l, glicerolo fosfato ossidasi > 2000 U/l, N-ethyl-N-sulfopropyl-m-toluidine 3 millimoli, 4-aminoantipirina 0.03 millimoli, tensioattivi e conservanti. Una aliquota di 10µL di campione è stata depositata in provette eppendorf da 2 mL insieme ad 1 mL di reattivo. Lo stesso è stata fatto usando 10µL di standard e di acqua (bianco). 100 µL di ciascuna campione sono stati depositati mediante micropipetta nei pozzetti di piastra multi-wells con fondo ad “U”.

Nella miscela di reazione, i trigliceridi vengono idrolizzati dalla lipoproteinlipasi, formando glicerolo ed acidi grassi liberi. Il glicerolo prende parte ad una serie di reazioni enzimatiche le quali, per mezzo della glicerolo-chinasi e glicerolo-fosfato-ossidasi, arrivano a produrre H₂O₂. Il perossido di idrogeno reagisce con il N-ethyl-N-sulfopropyl-

m-toluidine e 4-aminoantipirina in presenza di perossidasi, formando un composto chinoneiminico colorato in viola. L'intensità di colore, misurata a 546 nm, è proporzionale alla quantità di trigliceridi presente nel campione. Infine, per ricavare la concentrazione effettiva bisognava eseguire un semplice calcolo: $A_x / A_s * 200$, cioè rapportare l'assorbanza del campione a quello dello standard e moltiplicare tutto per 200, cioè il valore dello standard.

Quindi, completato l'allestimento della piastra si è passati all'analisi spettrofotometrica.

Il protocollo di misura impostato nello spettrofotometro prevedeva:

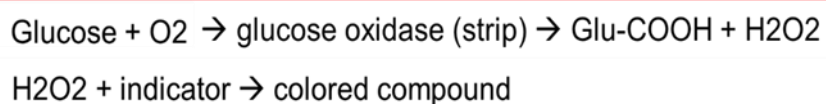
- Uscita del carrello ospitante la piastra;
- Rientro del carrello;
- Agitazione continua e di media energia della piastra;
- Incubazione a 37°C per 5 minuti (evento scritto nella metodica Chema);
- Individuazione delle aree da analizzare;
- Emissione del raggio luminoso di 546 nm nelle aree specifiche;
- Uscita della piastra.

I valori di assorbanza sono stati registrati dal computer e raccolti in un file excel. Prima di eseguire l'analisi dei campioni dei pazienti oggetto di studio, è stata eseguita una seduta utilizzando un plasma di controllo su cui è stata ripetuta la misura per 5 volte per ottenere il coefficiente di variazione dell'operatore. In Tabella è riportato il risultato dell'analisi.

<i>Campione</i>	<i>Assorbanza</i>
CNTR-1	120
CNTR-2	115

CNTR-3	124
CNTR-4	121
CNTR-5	119
MEDIA	119.8
DEV.ST	3.27
CV%	2.7

I dati di glicemia sono stati recuperati dal software di Reparto che è compilato prospetticamente dal personale medico e infermieristico. La glicemia è misurata su sangue capillare ottenuto per puntura sul tallone del neonato utilizzando l'emogasanalizzatore oppure glucometri portatili (metodi amperometrici) che fanno parte del POCT di Reparto. In alternativa, un campione di sangue in provetta priva di anticoagulante e gel per la separazione del siero pervia centrifugazione è stato inviato al laboratorio centrale per il dosaggio con Dimension Vista usando un metodo enzimatico basato sulla reazione catalizzata dall'enzima glucosio ossidasi.



Risultati

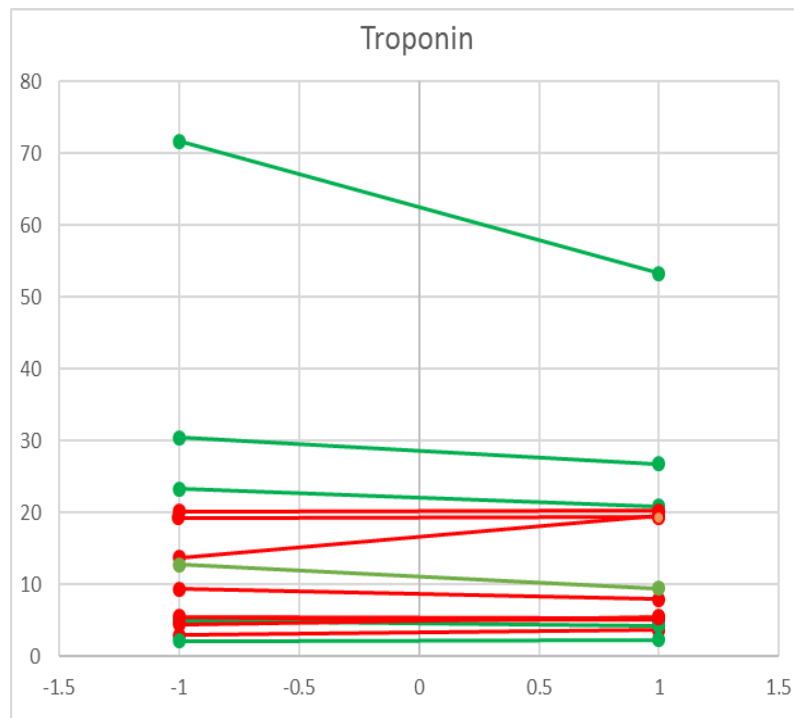
14 neonati pretermine rispettavano i criteri di inclusione ed esclusione e sono stati considerati nella valutazione finale. Un totale di 51 campioni di plasma è stato identificato nella banca di campioni del laboratorio e sottoposti ad analisi.

In tabella sono riportati i risultati della troponina plasmatica in pg/mL.

Numero	Troponina plasmatica pg/mL	Errori sistema
1	48	
2	10.4	H
3	6.6	
4	7.9	
5	2.9	H
6	2.9	H
7	3	H
8	7.5	
9	7.8	
10	10	
11	22.8	H
12	37.4	H
13	95.3	H
14	85.2	H
15	29.6	
16	24.7	
17	16.5	H
18	5.8	
19	2.9	H
20	4.7	
21	32.1	H
22	7.9	H
23	8.8	H
24	4.3	H
25	6.2	
26	4.2	
27	5.7	
28	4.7	
29	13.6	
30	6.6	
31	6.7	
32	23.2	
33	5.9	H
34	4.6	
35	4.3	H
36	4.3	H
37	9	
38	8.6	H
39	64.4	H
40	12.1	
41	8.4	
42	5.1	
43	8.2	H
44	2.9	H
45	4.9	H
46	17.9	
47	18.7	
48	16.6	
49	13.5	
50	24.6	
51	19.8	

La lettera “H” è riportata in corrispondenza dei campioni che lo strumento ha segnalato come emolizzati e che sono poi stati esclusi dall’analisi dei dati perché non considerati attendibili ai fini di questa determinazione essendo l’emolisi una causa di interferenza.

Per ogni paziente è stata costruita una retta di regressione utilizzando i valori di troponina pre e post cortisone. In figura è riportato il grafico con le rette di regressione ottenute: in rosso le rette con pendenza negativa e in verde quelle con pendenza positiva, indicative di un calo o aumento della concentrazione di troponina.

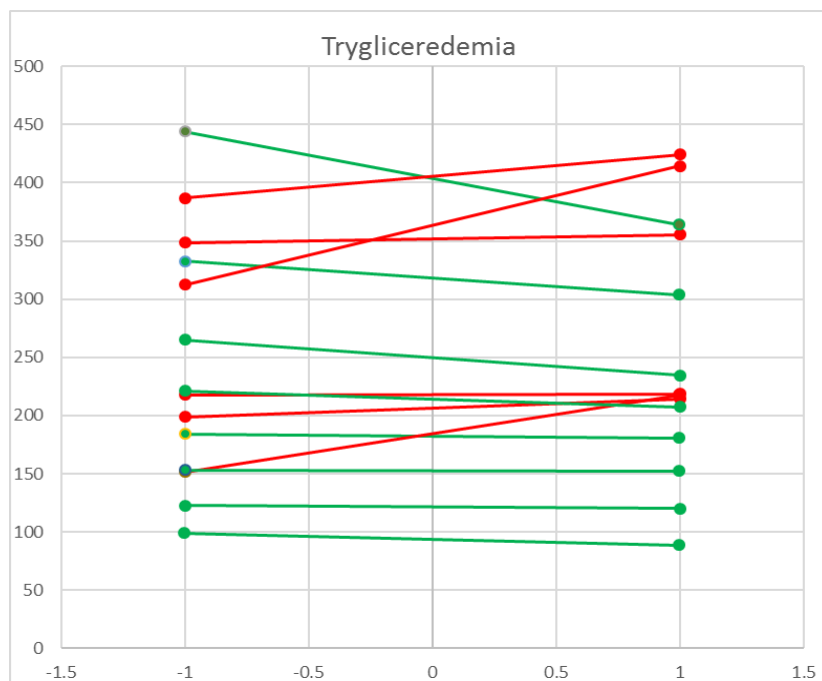


Considerando i pazienti studiati, la pendenza media della retta di regressione della troponina è pari a $+0.1 \pm 1.2$ pg/mL per giorno che non è risultato statisticamente diverso da 0 al t-test a campione singolo. Questo indica che seppur la tendenza media dei valori di troponina nel campione di pazienti studiato risulti positiva facendo pensare ad una associazione con la terapia cortisonica in realtà questo dato è con buona probabilità legato al caso piuttosto che al trattamento ricevuto. Nella tabella di seguito sono riportati i risultati dei trigliceridi plasmatica in mg/dL.

n	Ax	Aw	As	[trigliceridi]
1	0.1804	0.0809	0.21	154.1440744
2	0.1666	0.0809	0.21	132.7652982
3	0.1887	0.0897	0.1804	218.3020948
4	0.2432	0.0897	0.1804	338.4785006
5	0.3303	0.0897	0.1804	530.5402426
6	0.1904	0.0809	0.21	169.6359411
7	0.3490	0.0809	0.21	415.3369481
8	0.2221	0.0897	0.1804	291.9514884
9	0.5611	0.0874	0.2134	751.9047619
10	0.3160	0.0968	0.2279	334.4012204
11	0.1710	0.0968	0.2279	113.1960336
12	0.2659	0.0968	0.2279	257.9710145
13	0.1672	0.0912	0.1655	204.5760431
14	0.2231	0.0968	0.2279	192.6773455
15	0.1799	0.0968	0.2279	126.7734554
16	0.2357	0.0968	0.2279	211.8993135
17	0.4265	0.0845	0.2280	476.8211921
18	0.2070	0.0845	0.2280	170.7912165
19	0.3139	0.0845	0.2280	319.8326943
20	0.2326	0.0845	0.2280	206.4830952
21	0.2115	0.0845	0.2280	177.0651795
22	0.2222	0.0845	0.2280	191.9832694
23	0.1943	0.0809	0.2100	175.6777692
24	0.1910	0.0966	0.26	115.5446756
25	0.1844	0.0837	0.2339	134.0878828

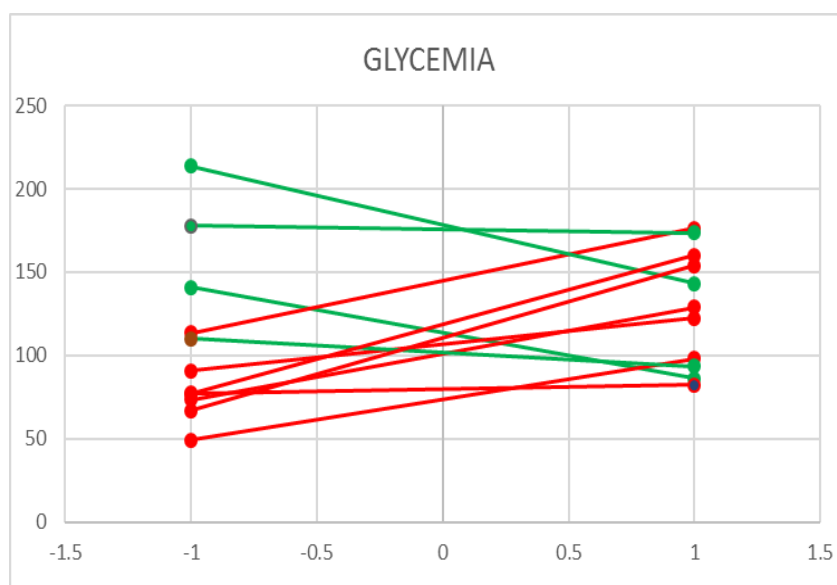
26	0.1936	0.0966	0.26	118.7270502
27	0.1902	0.0966	0.26	114.5654835
28	0.1856	0.0874	0.2134	155.8730159
29	0.1614	0.0966	0.26	79.31456548
30	0.3189	0.0874	0.2134	367.4603175
31	0.1315	0.0966	0.26	42.71725826
32	0.2050	0.0966	0.26	132.6805386
33	0.2909	0.0874	0.2134	323.015873
34	0.1307	0.0820	0.1810	98.38383838
35	0.1652	0.0820	0.1810	168.0808081
36	0.2089	0.0874	0.2134	192.8571429
37	0.2850	0.0820	0.1810	410.1010101
38	0.1958	0.0837	0.2339	149.2676431
39	0.1462	0.0820	0.1810	129.6969697
40	0.1750	0.0820	0.1810	187.8787879
41	0.1495	0.0820	0.1810	136.3636364
42	0.1716	0.0912	0.1655	216.4199192
43	0.1514	0.0893	0.2502	77.19080174
44	0.2433	0.0912	0.1655	409.4212651
45	0.1782	0.0893	0.2502	110.5034183
46	0.1218	0.0912	0.1655	82.36877524
47	0.1613	0.0893	0.2502	89.49658173
48	0.2748	0.0912	0.1655	494.2126514
49	0.2380	0.0837	0.2339	205.4593875
50	0.1994	0.0893	0.2502	136.8551896
51	0.4226	0.0837	0.2339	451.26498

Per ogni paziente è stata costruita una retta di regressione utilizzando i valori di trigliceridi plasmatici pre e post cortisone.



In questo caso, la pendenza media della retta di regressione della trigliceridemia è pari a $+10.4 \pm 26.0$ mg/dL per giorno che non è risultato statisticamente diverso da 0 al t-test a campione singolo.

Per 11 dei 14 pazienti è stato possibile recuperare i dati di glicemie nel periodo di studio considerato. I dati ottenuti sono stati utilizzati per costruire rette di regressione che sono riportate nella figura di seguito.



In questo caso, la pendenza media della retta di regressione della glicemia è pari a $+4.7 \pm 23.9$ mg/dL per giorno che non è risultato statisticamente diverso da 0 al t-test a campione singolo.

Discussione e Conclusioni

In questo lavoro di tesi sono stati valutati alcuni effetti metabolici secondari dei corticosteroidi in un gruppo di pazienti in terapia per rischio di sviluppare BPD. Questo studio in particolare si è focalizzato sulla valutazione dei valori di troponina plasmatica, trigliceridi e glicemia.

In letteratura sono disponibili numerosi studi che riportano una associazione negativa tra utilizzo di corticosteroidi e neurosviluppo nel pretermine, mentre sono pochi gli studi che valutano gli effetti indesiderati dei corticosteroidi come iperglicemia, ipertrigliceridemia, cardiotoxicità, ecc. Molti meno lavori sono disponibili su una popolazione particolare come quella dei neonati pretermine. Grazie a questa tesi è stato possibile determinare i valori di glicemia prima e post terapia con cortisone e valutare la dimensione della variazione di troponina, trigliceridi e glicemia in neonati con età gestazionale <32 settimane.

I dati ottenuti non indicano variazioni statisticamente significative di questi 3 parametri biochimici, nonostante la tendenza positiva riscontrata che sarebbe stata in linea con la normale risposta dell'organismo ai corticosteroidi. I dati ottenuti ci hanno permesso di stimare che circa 100 pazienti si dovranno arruolare in uno studio futuro per dimostrare l'effetto dei corticosteroidi sulla troponina.

In questo studio pilota non sono stati valutati gli apporti di glucosio e lipidi intravenosi ed enterali nel periodo pre e post

cortisone e la dose di cortisone somministrata; queste rappresentano le principali limitazioni dello studio che dovranno essere risolte negli studi futuri per evitare una sottostima o sovrastima del potenziale effetto del cortisone sui parametri studiati.

In conclusione, questo studio su un numero modesto di pazienti non ha rilevato variazioni significative di troponina, trigliceridemia e glicemia rilevanti attribuibili alla terapia corticosteroidica e ciò può essere considerato un dato positivo di sicurezza in quanto suggerisce che i corticosteroidi ai dosaggi attualmente in uso non inducono un danno miocardico o una alterazione metabolica significativa di trigliceridi e glucosio. Inoltre, i dati sono di grande utilità per il disegno di studi futuri in quanto rappresentano il punto di partenza per il calcolo della dimensione campionaria di cui si dovrà tenere conto al momento del disegno dello studio.

Bibliografia

Corticosteroidi inalati rispetto a quelli sistemici per prevenire la displasia broncopolmonare in neonati pretermine ventilati con peso alla nascita molto basso di Sachin S Shah 1, Arne Ohlsson, Henry L Halliday, Vibhuti S Shah.

Glucocorticoidi e sviluppo polmonare nel feto e nel neonato pretermine. R J Bullone, M M van Weissenbruch, H N Lafeber, H A Delemarre-van de Waal.

Effect of Preterm Birth on Cardiac and Cardiomyocyte Growth and the Consequences of Antenatal and Postnatal Glucocorticoid Treatment. Amanda Vrselja, J Jane Pillow , M Jane Black

Long-term Systemic Corticosteroid Exposure: A Systematic Literature Review
J Bradford Rice, Alan G White, Lauren M Scarpati, George Wan, Winnie W Nelson

Side effects of corticosteroid therapy. A L Buchman

Glucocorticoid-induced hyperglycemia. Antonio Perez, Sergio Jansen-Chaparro, Ignasi Saigi, M Rosa Bernal-Lopez, Inka Miñambres, Ricardo Gomez-Huelgas

Concentrazioni sieriche di troponina I cardiaca nei neonati: uno studio e una revisione della letteratura. D.Baderun, A.Kugelman ·A.Lanir ·A.Tamir ·E.Mula ·A.Rischioun