



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di laurea in Dietistica

**Valutazione del rischio nutrizionale in
soggetti affetti da sindrome di Shwachman-
Diamond.**

Relatore: Chiar.mo

GRELLI ORETTA

Tesi di Laurea di:

CALANDRELLA SILVIO

A.A. 2018/2019

INDICE:

| | |
|--|----|
| INTRODUZIONE..... | 3 |
| CAPITOLO 1: LA SINDROME DI SHWACHMAN-DIAMOND | 7 |
| 1.1-DEFINIZIONE..... | 7 |
| 1.2-EPIDEMIOLOGIA | 7 |
| 1.3-EZIOLOGIA | 7 |
| 1.4-GENE SBDS..... | 8 |
| 1.5-DIAGNOSI..... | 9 |
| CAPITOLO 2: SEGNI E SINTOMI | 12 |
| 2.1-PANCREATICI | 12 |
| 2.2-EMATOLOGICI | 14 |
| 2.3-EPATICI..... | 15 |
| 2.4-PESO | 16 |
| 2.5-BMI | 18 |
| 2.6-SCHELETRICI..... | 19 |
| CAPITOLO 3: NUTRIZIONE NELLE MALATTIE RARE | 19 |
| 3.1-INTERVENTO NUTRIZIONALE | 21 |
| 3.2-UTILIZZO DEGLI ENZIMI PANCREATICI | 26 |
| CAPITOLO 4: LO STUDIO SPERIMENTALE..... | 28 |
| 4.1-MATERIALI E METODI..... | 28 |
| 4.2-ANALISI STATISTICA..... | 32 |
| 4.3-RISULTATI E DISCUSSIONE | 33 |
| 4.4-CONCLUSIONE | 50 |
| ALLEGATI..... | 52 |
| REFERENCES..... | 64 |
| RINGRAZIAMENTI..... | 67 |

INTRODUZIONE

La sindrome di Shwachman-Diamond (SDS) è una patologia congenita, ereditaria, genetica e rientra nelle malattie rare.

In conformità al Regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999, sono definite rare le malattie, comprese quelle di origine genetica, che comportano una minaccia per la vita o sono cronicamente debilitanti e che presentano una bassa prevalenza tale da richiedere un particolare impegno congiunto per combatterle al fine di prevenire una morbilità significativa o una mortalità prematura, ovvero una rilevante riduzione della qualità della vita o del potenziale socio-economico delle persone. Per bassa prevalenza delle malattie rare si intende una prevalenza inferiore a cinque individui su diecimila. Nell'ambito delle malattie rare sono comprese anche le malattie ultrarare, caratterizzate, secondo quanto previsto dal Regolamento UE 536/2014 da una prevalenza inferiore a un individuo su cinquantamila.^[1]

In base ai dati coordinati dal Registro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), **in Italia si stimano 20 casi di malattie rare ogni 10.000 abitanti e ogni anno sono circa 19.000 i nuovi casi segnalati**^[2] dalle oltre 200 strutture sanitarie diffuse in tutta la penisola. Secondo la rete Orphanet Italia, nel nostro Paese i malati rari sono circa 2 milioni: nel 70% dei casi si tratta di pazienti in età pediatrica.^[3]

Ne è affetto il 5% della popolazione mondiale e, sebbene ciascuna patologia possa colpire solo pochi individui nel mondo, nell'insieme rappresentato una cifra tale da poter essere il terzo Paese più grande del mondo.

Il 20% delle patologie coinvolge persone in età pediatrica (di età inferiore ai 14 anni). In questa popolazione di pazienti, le malattie rare che si manifestano con maggiore frequenza sono le malformazioni congenite (45%), le malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione o del metabolismo e i disturbi immunitari (20%).

Per i pazienti in età adulta, invece, le malattie rare più frequenti appartengono al gruppo delle patologie del sistema nervoso e degli organi di senso (29%) o del sangue e degli organi ematopoietici (18%). [Fonte: ISS 2015]^[3]

“Il Piano nazionale malattie rare 2013-2016, approvato in Conferenza Stato-Regioni il 16 ottobre 2014, analizza gli aspetti più critici dell'assistenza, focalizzando l'attenzione

sull'organizzazione della rete dei Presidi, sul sistema di monitoraggio, sui problemi legati alla codifica delle Malattie rare e alle banche dati, ma soprattutto sul percorso diagnostico e assistenziale, senza dimenticare gli strumenti per l'innovazione terapeutica e il ruolo delle Associazioni”^{[4],[5]}

A sostegno delle persone che ne sono affette, delle loro famiglie e di tutti gli operatori del Sistema Sanitario Nazionale (SSN), in occasione della Giornata mondiale malattie rare 2020 è stato lanciato il **nuovo portale** (www.malattierare.gov.it), in accordo tra il Ministero della Salute e il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) dell'Istituto Superiore di sanità (ISS) col supporto del ministero dell'Economia e delle Finanze e la realizzazione tecnica dall'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato.

Il nuovo Portale interistituzionale sulle malattie rare intende offrire una raccolta di tutti i punti di riferimento sul territorio per i malati, dai centri di cura ai punti di informazione regionali, alle associazioni al fine di diffondere l'informazione on line sul tema delle malattie rare in modo integrato con le attività del Telefono verde malattie rare gestito dal CNMR, e in accordo con gli obiettivi del Piano Nazionale per le malattie rare e con il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri (DPCM) sui Livelli essenziali di assistenza.

Inoltre è in fase di approvazione il testo unificato^[1] per le malattie rare, che seppur ancora una bozza, esprime nell'articolo 1 le finalità del trattamento di questi soggetti garantendo:

- a) l'uniformità della erogazione nel territorio nazionale delle prestazioni e dei medicinali, inclusi quelli orfani
- b) l'aggiornamento periodico dei livelli essenziali di assistenza (LEA) e dell'elenco delle malattie rare
- c) il coordinamento, il riordino e il potenziamento della Rete nazionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare;
- d) il sostegno alla ricerca.

Le prestazioni e i benefici che vengono erogati per le persone affette da malattie rare come la SDS vengono identificati nei LEA, che sono descritte nell'art.4 del testo unico che sommariamente riporta come i costi per diagnosi (estesa anche ai familiari) e test genetici, terapie comprese quelle farmacologiche e di dispositivi medici (e presidi sanitari) nonché di manutenzione ordinaria e straordinaria sono completamente coperti dal Servizio

Sanitario Nazionale, così come gli alimenti (e integratori alimentari), cure palliative, riabilitazione logopedica, neuropsicologica ed altre.

Per molte malattie rare non c'è attualmente una prospettiva ravvicinata di trattamento eziologico (malformazioni congenite complesse), ma esistono possibilità di trattamento mediante la sostituzione o supplementazione di funzioni o abilità dell'individuo, di organi o apparati danneggiati o disfunzionanti a causa della malattia. Trattamenti di supporto e di contrasto ai sintomi hanno acquistato nel tempo un valore via via crescente nel garantire sopravvivenza e qualità della vita delle persone con malattia rara.

Le malattie rare mostrando spesso manifestazioni fenotipiche varie ovvero interessano più organi determinando così un insieme di molteplici problemi clinici pertanto il loro trattamento risulta complesso e necessita inevitabilmente di un approccio multidisciplinare.^[6]

Ad oggi le terapie utilizzate per la SDS sono tutte sintomatiche, cioè mirano a sopprimere o ad attenuare i sintomi e non specifiche e selettive per i meccanismi responsabili della malattia.

Non esistono attualmente linee guida specifiche sul trattamento nutrizionale della sindrome di Shwachman-Diamond, sappiamo però che spesso la patologia viene trattata seguendo le indicazioni della fibrosi cistica per via del coinvolgimento pancreatico comune ad entrambe.

Per questo motivo il mio lavoro di tesi, svolto presso la SOD di Fibrosi Cistica dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona, è stato quello di effettuare una valutazione nutrizionale completa su un gruppo di soggetti affetti da SDS così da porre le basi per quelle che potranno essere indicazioni specifiche sul trattamento nutrizionale di questi soggetti.

ORPHA:811

Livello di Classificazione: Malattia

Sinonimo/i:

Insufficienza del pancreas e disfunzione del midollo osseo

SDS

Sindrome di Shwachman

Sindrome di Shwachman-Bodian-Diamond

Prevalenza: **1-9 / 1 000 000**

Trasmissione: **Autosomica recessiva**

Età di esordio: **Prenatale, Neonatal, Infanzia**

ICD-10: **D61.0**

OMIM: [260400](#) [617941](#)

UMLS: **C0272170**

MeSH: -

GARD: [4863](#)

MedDRA: **10067940**

Tabella1: Tabella Orphanet identificativa della patologia.^[7]

CAPITOLO 1: LA SINDROME DI SHWACHMAN-DIAMOND

1.1- DEFINIZIONE

La sindrome di Shwachman-Diamond è una patologia congenita con base ereditaria e genetica a trasmissione autosomica recessiva. Viene associata a mutazioni bialleliche che interessano il gene SBDS, che prende il nome da Harry Shwachman (medico americano), Martin Bodian (oculista inglese) e Louis Diamond (pediatra americano) che per primi descrissero la sindrome nel 1964.^[8]

1.2-EPIDEMIOLOGIA

La Sindrome di Shwachman-Diamond è la seconda causa più comune di insufficienza pancreatica nell'infanzia, seconda solo alla fibrosi cistica. La sua prevalenza è stimata sull'1 affetto ogni 77'000 nascite^[9] per quanto riguarda gli Stati Uniti d'America e di 1 affetto su 168'000 nati in Italia. Su scala mondiale invece la prevalenza è stimata essere di 1/350,000 con una prevalenza alla nascita di 1 ogni 200,000 nati.^[7] Vediamo inoltre che la presenza di questa patologia è simile in tutte le etnie, mentre per il genere sessuale sembra essere più colpito quello maschile con una prevalenza pari a 1.7:1.

1.3-EZIOLOGIA

La sindrome di Shwachman-Diamond è associata a mutazioni che interessano il gene **SBDS** che si presentano come conseguenza di una conversione a cui lo stesso gene è sottoposto assieme ad uno pseudogene non processato localizzato in un duplicato "paralogous distale" (ossia un duplicato del gene stesso).^[9]

Più del 90% degli affetti da SDS presenta una delle 3 più comuni mutazioni del gene: 183_184TA>CT (non esistono individui omozigoti per questa mutazione); 258+2T>C; oppure la combinazione tra le 2.

La maggior parte dei genitori degli affetti da SDS è portatore sano; mentre circa un 10% delle mutazioni vengono alla luce *de novo*, tanto che sono state individuate più di 40 nuove sequenze che gli individui eterozigoti per una delle 3 mutazioni più comuni descritte sopra

può presentare. Il fenotipo della sindrome trova espressione con almeno una mutazione allelica del gene **SBDS**. Siccome però il 5-10% dei soggetti affetti da SDS può non presentare mutazioni a livello del gene SDS fu ipotizzato che la patologia potesse essere collegata a mutazioni che interessano altri geni, mutazioni che furono trovate nel gene **DNAC21**^{[26],[27],[28]} che è a sua volta legato nella maturazione dell'unità 60S ribosomiale a livello citoplasmatico.^[10]

1.4-GENE SBDS

Gene SBDS che permette la codifica della proteina SBDS che partecipa nella biogenesi ribosomiale suggerendo quindi che la SDS sia una ribosomopatia (*Le ribosomopatie costituiscono un insieme di disordini in cui anomalie genetiche causano compromissione della biogenesi e della funzione dei ribosomi.*). La proteina SBDS ha funzione di cofattore per EFL1^{[29],[30]} (elongation faktor-like GTPase 1) nel rimuovere il fattore anti-associazione eIF6^[23] dalla subunità pre-60S ribosomiale^[24] negli ultimi step della maturazione citoplasmatica. Ciò suggerisce che eIF6 venga rimosso dalla subunità pre-60S ribosomiale da uno scambio (switch) cofattore-dipendente, ciò permette alla subunità 40S ribosomiale di legarsi con la pre-60S per generare la funzionale subunità ribosomiale 80S. Perdita di funzione e/o di espressione della proteina SBDS risulta quindi nel trattenere eIF6 sulla subunità pre-60S causando un grosso danno all'assemblaggio della subunità attiva 80S che non viene configurata correttamente.^{[11],[12]}

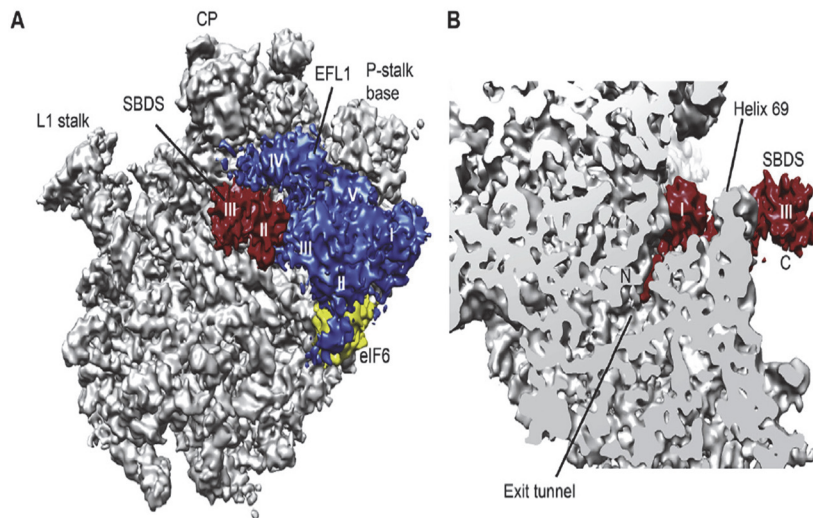


Fig. 1 SBDS and EFL1 proofread the structural and functional integrity of the nascent 60S subunit. (A) Crown view and (B) transverse section of the cryo-EM maps of the 60S-eIF6-SBDS-EFL1 complex. The 60S subunit is coloured grey, SBDS is red, EFL1 is blue and eIF6 is yellow. SBDS domains II and III and EFL1 domains I-V are shown. CP, central protruberance.

Sappiamo inoltre che, da esperimenti fatti sui topi, il knockout genico SBDS non è compatibile con la vita.

1.5-DIAGNOSI

Spesso la diagnosi per la SDS viene effettuata intorno ai primi anni di vita seppur esistano casi di diagnosi in adolescenti e adulti.^[13]

La diagnosi clinica viene effettuata documentando l'insufficienza pancreatica esocrina (andando ad escludere le altre cause note della stessa = diagnosi differenziale) e anomalie ematologiche tipiche della sindrome. Il quadro clinico pancreatico è a sua volta abbastanza difficile da rilevare per via del fatto che la funzionalità del pancreas negli individui affetti da SDS subisce miglioramenti con l'avanzare dell'età degli stessi pazienti. Differenziamo 2 condizioni di fondamentale importanza, l'insufficienza pancreatica (PI) in cui i soggetti sono costretti a prendere supplementi enzimatici in concomitanza coi pasti e la sufficienza pancreatica (PS) in cui soggetti seppur presentando segni clinici di perdita di funzionalità pancreatica non mostrano segni di maldigestione e non richiedono supplementazione enzimatica.

-Diagnosi dell'insufficienza pancreatica esocrina:

viene valutata l'elastasi fecale^[14], e gli enzimi pancreatici (lipasi, tripsinogeno sierico <6 µg/L e amilasi pancreatiche ≥3 aa)

Anni addietro, l'insufficienza pancreatica esocrina, veniva valutata anche mediante la raccolta di campioni di feci e valutandone la presenza di steatorrea usando il metodo Van de Kamer^[15]. In generale, si ritiene che l'escrezione normale dei grassi con le feci non debba superare i 7 gr/die con una dieta contenente 100 gr di lipidi; la raccolta va eseguita per 5 giorni di seguito. Una elevata escrezione di lipidi con le feci deve far pensare ad una insufficienza pancreatica cronica.

Gli enzimi pancreatici sierici sono marker utili per poter designare il fenotipo pancreatico nei pazienti affetti da SDS, infatti troviamo bassi livelli di tripsinogeno immunoreattivo (<6 µg/L) in pazienti con PI affetti da SDS; mentre per i pazienti che presentano PS in concomitanza con la SDS le concentrazioni di tripsinogeno immunoreattivo sieriche sono spesso >6 µg/L o comunque nel range di normalità (valori normali che non escludono una perdita della funzione esocrina del pancreas). L'isoamilasi sierica non può essere utilizzata come marker del fenotipo pancreatico nei soggetti affetti da SDS a meno di non compararla alle fasce di età (CART: classification and Regression Tree analysis of Breiman) essendo che alla nascita troviamo livelli sierici di isoamilasi bassi (persino nei soggetti sani) che tendono però ad aumentare e a raggiungere valori comparabili a quelli negli adulti dal 3 anno di età in poi (age-dependent development).

Possono essere considerate anche procedure meno invasive come procedure di imaging (TAC, MRI, ultrasuoni...) per evidenziare sostituzione cellulare grassa sostenuta dal pancreas, nonché la concentrazione enzimatica fecale (elastasi fecale <200 µg/g evidenzia disfunzione pancreatica e nel caso in cui l'elastasi fecale scendesse a valori <100 µg/g questo sarebbe evidenza di maldigestione).

Particolare attenzione viene data alla fibrosi cistica (essendo la causa più comune di insufficienza pancreatica esocrina) andando ad effettuare il test del sudore; alla sindrome di Pearson (caratterizzata da insufficienza pancreatica, citopenia...), alla ipoplasia cartilagine capelli (che comporta diarrea, citopenia, condrodisplasia metafisaria...) e altre patologie del midollo osseo ereditarie. Per valutare inizialmente la compromissione midollare vanno effettuate aspirazioni e biopsie; inoltre è bene testare il soggetto per agenti virali (Epstein-Barr virus, citomegalovirus...) per escludere altre cause di soppressione del midollo osseo.

Diagnostic criteria

Clinical diagnosis:

Fulfill the combined presence of hematological cytopenia of any given lineage (most often neutropenia) and exocrine pancreas dysfunction

Hematologic abnormalities may include:

- a. Neutropenia $< 1.5 \times 10^9/L$ on at least 2 occasions over at least 3 months
- b. Hypoproliferative cytopenia detected on 2 occasions over at least 3 months

Tests that support the diagnosis but require corroboration:

- a. Persistent elevation of hemoglobin F (on at least 2 occasions over at least 3 months apart)
- b. Persistent red blood cell macrocytosis (on at least 2 occasions over at least 3 months apart), not caused by other etiologies such as hemolysis or a nutritional deficiency

Pancreatic dysfunction may be diagnosed by the following:

- a. Reduced levels of pancreatic enzymes adjusted to age [fecal elastase, serum trypsinogen, serum (iso)amylase, serum lipase]

Tests that support the diagnosis but require corroboration:

- a. Abnormal 72 hr fecal fat analysis
- b. Reduced levels of at least 2 fat-soluble vitamins (A, D, E, K)
- c. Evidence of pancreatic lipomatosis (e.g. ultrasound, CT, MRI, or pathological examination of the pancreas by autopsy)

Additional supportive evidence of SDS may arise from:

- a. Bone abnormalities
- b. Behavioral problems
- c. Presence of a first degree-family member diagnosed before with SDS

Other causes pancreatic insufficiency should be excluded, in particular when the *SBDS* gene mutation analysis is negative

Molecular diagnosis: biallelic *SBDS* gene mutation

Positive genetic testing for *SBDS* mutations known or predicted to be deleterious, e.g. from protein modeling or expression systems for mutant *SBDS*

Caveats:

Many situations arise when molecular diagnosis is NOT confirmatory in the presence of clinical symptoms:

No identified mutations (about 10% of cases)

Mutation on one allele only

Gene sequence variations that have unknown or NO phenotypic consequence:

A novel mutation, such as a predicted missense alteration, for which it is not yet possible to predict whether it is disease-causing.

SBDS polymorphisms on one or both alleles. Large population studies may be needed to exclude a sequence polymorphism as a bona fide irrelevant variant.

Figura 2: Alcuni criteri da tener presente per effettuare diagnosi differenziale.^[13]

Malassorbimento: valutato dallo studio delle feci e della presenza di grassi nelle stesse che fornisce evidenza di malassorbimento ma non lo collega in maniera inequivocabile alla disfunzione pancreatica che abbiamo visto può esserne causa.

Siccome spesso la diagnosi per la SDS non è immediata per via del fatto che soggetti diversi possono presentare diversi stadi di insufficienza pancreatica esocrina (alcuni dei quali con nessuna evidenza clinica) è raccomandato effettuare test genici per andare a ricercare le mutazioni del gene SBDS che caratterizzano la sindrome, tenendo presente che il 10% dei pazienti affetti da SDS possono non presentare mutazioni per il gene SBDS o presentare mutazioni *de novo* che quindi non sono ancora state evidenziate dalla pratica clinica.^[16]

CAPITOLO 2: SEGNI E SINTOMI

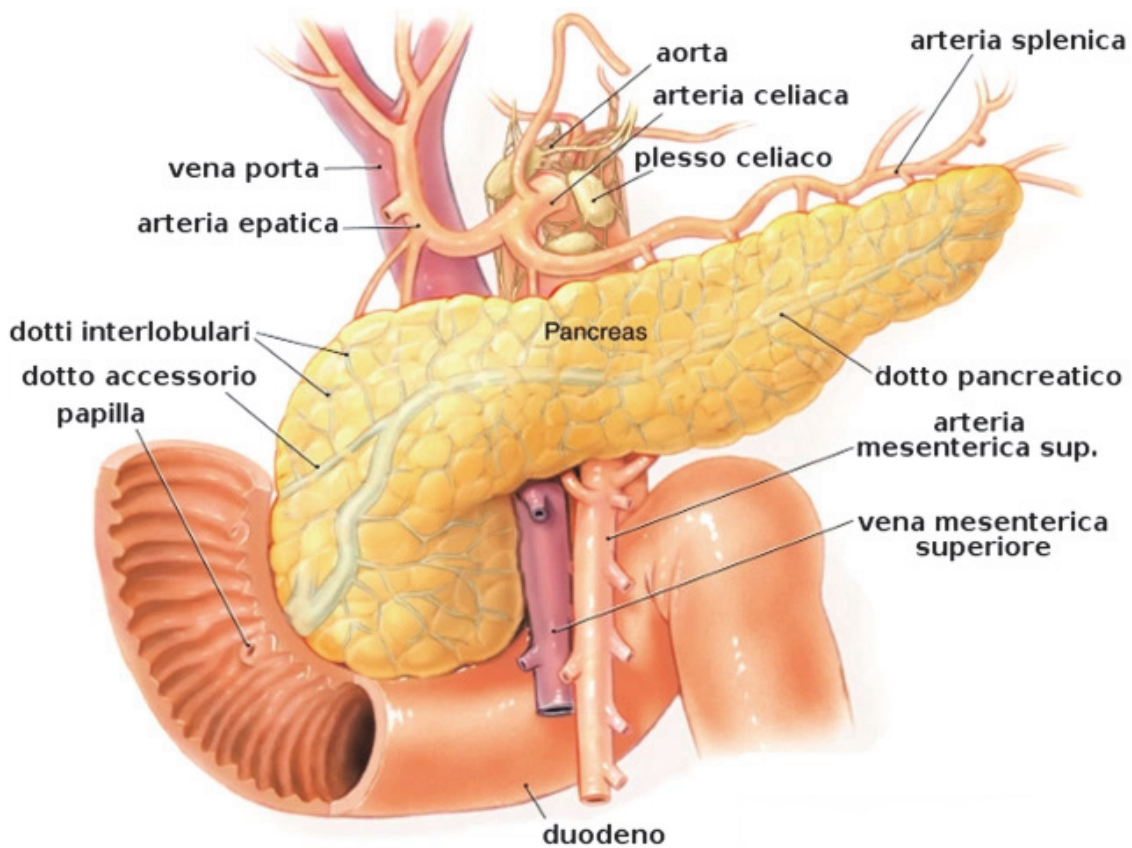
Varie sono le patologie che interessano la linea ematologica e che spesso si trovano ad essere ricorrenti nei soggetti affetti da SDS, l'anomalia più comune infatti è la neutropenia che rende i soggetti più sensibili a infezioni; inoltre si può presentare insufficienza midollare che può evolvere in sindrome mielodisplastica e leucemia mieloide acuta; progressione, quest'ultima, che sembrerebbe essere associata ad una perdita di funzione nel gene TP53 che codifica per la proteina tumorale 53.^{[17],[36],[38]}

2.1-PANCREATICI

Vi è la deposizione di cellule^[25] adipose con sostituzione degli acini pancreatici, abbiamo sia le isole di Langherans che le architetture duttali preservate, così come le secrezioni (e gli elettroliti contenuti). Severamente diminuita invece è la secrezione enzimatica che si configura spesso in steatorrea.

Miglioramenti spontanei della funzione pancreatica possono manifestarsi più in là con l'infanzia: a 4 anni di età circa il 50% dei pazienti non richiede più la somministrazione dei supplementi di enzimi pancreatici in concomitanza col pasto dopo evidenza di normale assorbimento lipidico.

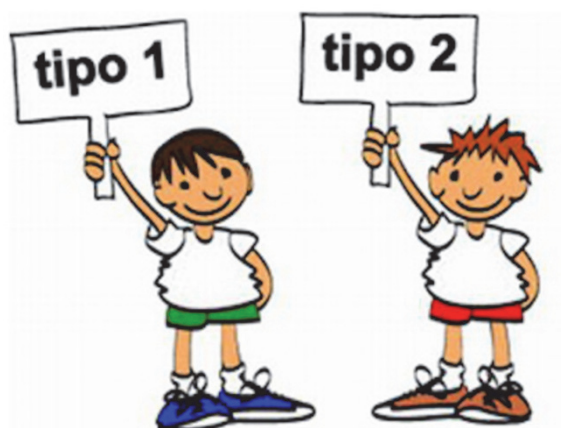
Il meccanismo per cui questo miglioramento può avvenire è tutt'ora ignoto.



Diabete

Sono pochi i casi di pazienti affetti da SDS che presentano in concomitanza diabete mellito di tipo 1. Sappiamo però, grazie ai registri italiani per la SDS, che questa bassa prevalenza di DMT1 (quantificata in 3.23%) è comunque di 30 volte maggiore alla prevalenza di DMT1 nella popolazione sana. Non vi è evidenza di correlazioni tra le due patologie anche se si pensa che la vulnerabilità immunologica dei soggetti affetti da SDS potrebbe esserne la causa.

Vi sono studi su soggetti che presentano SDS e Diabete Mellito tipo 1 e che vengono trattati con CSII (infusione subcutanea continua di insulina) per migliorare loro la HRQoL (Health related quality of life).



2.2-EMATOLOGICI

Neutropenia, la più comune patologia ematica che i soggetti affetti da SDS presentano. Possiamo trovarla anche nel periodo neonatale in maniera persistente o intermittente (passaggio da livelli severamente bassi a livelli normali di neutrofilo nel sangue).

In circa l'80% dei pazienti è presente anemia con reticolociti bassi (spesso normocitici e normocromici ma possono presentarsi anche macrocitici). Trombocitopenia con piastrine $<150 \cdot 10^9/l$. Comunemente riscontrati anche lievi cambi displastici sui precursori eritroidi, mieloidi e megacariocitici^[39]; displasia multilinea non così comune e se presente può portare a manifestazioni mieloidi maligne. ^{[31],[32],[33],[34]}

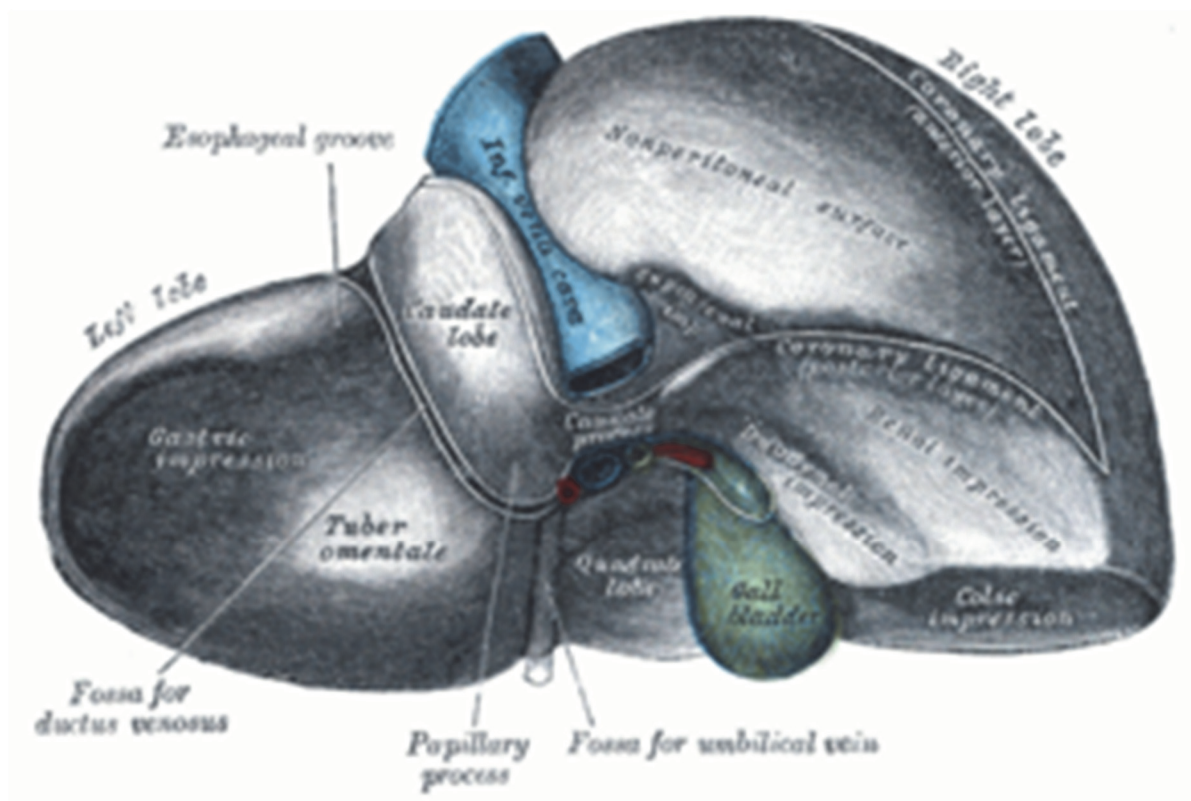
Sono associate scoperte citogenetiche sul midollo osseo alla SDS, rispettivamente $i(7q)$ e $del(20q)$.^[35]

2.3 EPATICI

L'epatomegalia è parecchio comune nei bambini con SDS; troviamo infatti livelli elevati di enzimi epatici sierici nel 75% dei pazienti (bambini o nel periodo neonatale) condizione che tende a risolversi col crescere dei pazienti stessi, inoltre questa condizione sembra non avere conseguenze cliniche.

Più della metà dei pazienti, inoltre, presenta un rialzo solitamente moderato degli enzimi di citolisi epatica (transaminasi:AST, ALT) con valori massimi di circa 4 volte superiori alla norma a volte accompagnati anche da un lieve rialzo degli indici di colestasi(GGT e bilirubina) sempre senza un ittero francamente evidente.

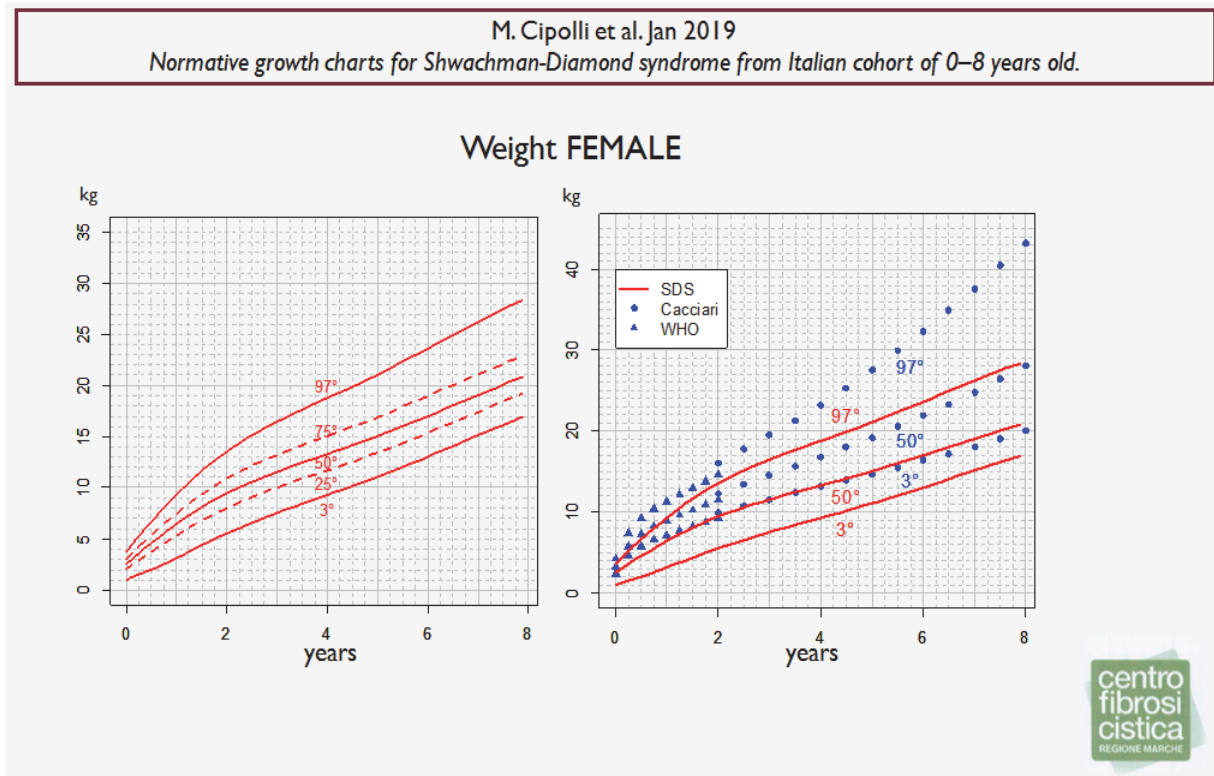
Anche queste alterazioni laboratoristiche tendono a risolversi entro i 5 anni di vita.



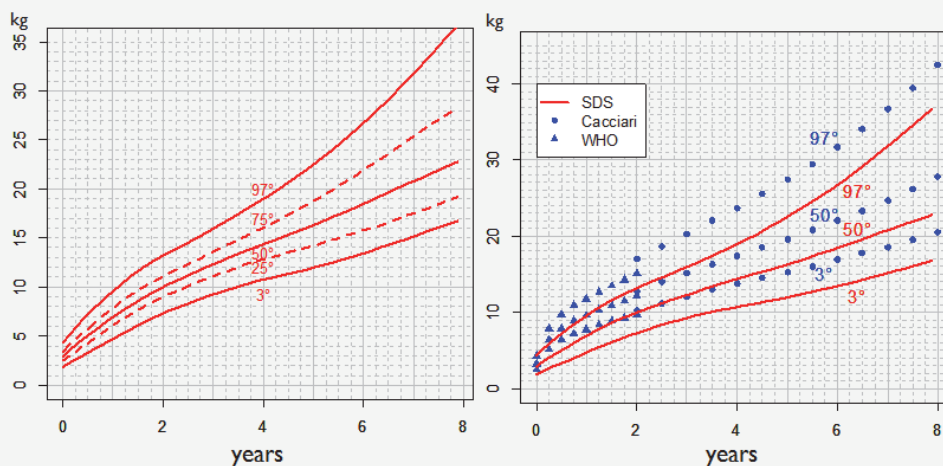
2.4-PESO

Il peso alla nascita si attesta attorno al 25esimo percentile.

I disturbi della crescita e la malnutrizione sono parecchio comuni nei primi anni di vita specialmente se non ancora è avvenuta la diagnosi.^[40]



Weight MALE



Inoltre dai seguenti grafici salta all'occhio la questione del sesso che non fa da variabile essendo che in entrambi i casi si presentano verso il primo anno di vita circa il 50% dei pazienti è già sceso sotto il 3° percentile. ^[40]

2.5-BMI

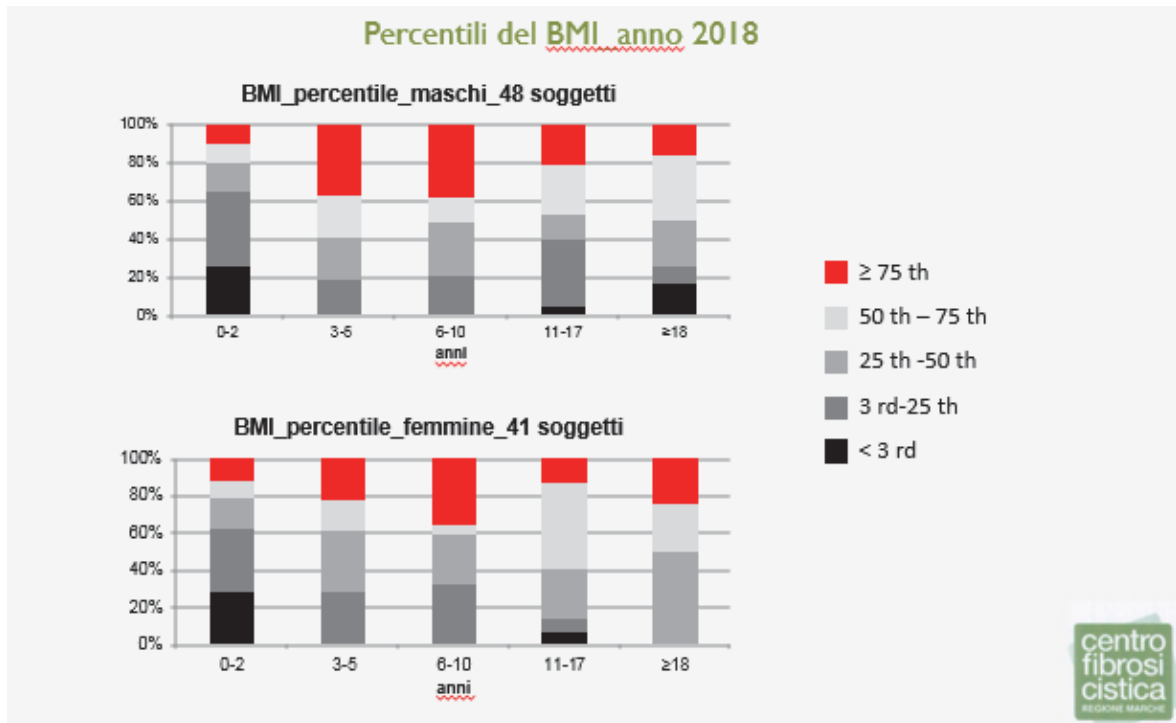


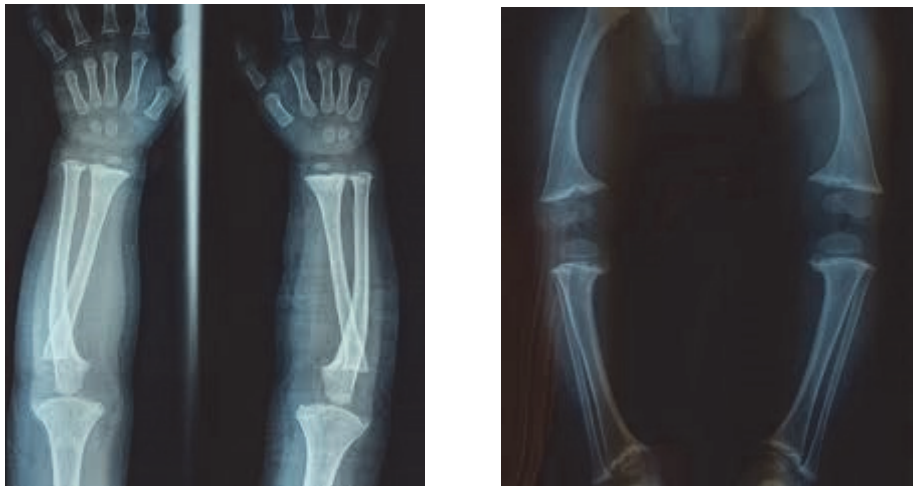
Grafico 1: Percentili del BMI per soggetti affetti da SDS

Andando a calcolare il BMI dei soggetti emerge un dato rilevante: Il rapporto tra peso e altezza smaschera un percentile > 75° pct nel 15% circa dei maschi e 20% circa delle femmine.

Questo è un campanello di allarme considerando il fatto che la definizione di Overweight = BMI 85th percentile - 95th percentile for children and teens of the same age and sex e Obesity = BMI > 95th percentile for children and teens of the same age and sex^[40]

2.6-SCHELETRICI

Displasia scheletrica (displasia della cassa toracica e condrodipiasia metafisaria) e osteoporosi sono condizioni spesso associate con la SDS. Si può presentare inoltre ritardo nella dentizione permanente, maggior rischio di carie, parodontiti e dismorfismi strutturali cranio-facciali.^{[18],[19],[20],[22]}



Casi più rari hanno riportato anomalie a livello nefrologico, cardiaco, del sistema nervoso, ritardo cognitivo (difficoltà nell'apprendere e nel comportamento), anomalie della pelle, degli occhi, endocrine ecc...^[21]

CAPITOLO 3: NUTRIZIONE NELLE MALATTIE RARE

Nelle malattie rare, esistono situazioni in cui la dieta è di fondamentale importanza, come per esempio nel caso delle malattie metaboliche ereditarie, la fenilchetonuria, la celiachia che però non è più considerata tra le malattie rare per via dell'aumentata prevalenza; l'approccio nutrizionale in questi casi è l'unica terapia disponibile e risulta indispensabile. Le malattie metaboliche trattabili con la dieta coinvolgono il metabolismo dei principali substrati facenti parte la nostra alimentazione ossia proteine, grassi e carboidrati e sono causate dalla mancanza di enzimi deputati alla scissione di questi substrati per permettere al nostro organismo di assorbirli per crescere e sviluppare tutte le normali funzioni che ci tengono in vita.

Le alterazioni metaboliche a carico delle proteine provocano un accumulo di sostanze tossiche nel sangue; andremmo quindi a fornire con la dieta un adeguato apporto proteico

con gli alimenti al fine di garantire una crescita normale senza però dover eliminare un eventuale eccesso attraverso la via metabolica non funzionante. Chiaramente si necessiterà di una buona compliance da parte del paziente e dei suoi familiari perché si dovranno attuare scelte dietetiche particolari (prodotti aproteici, miscele di amminoacidi ...) con conseguente palatabilità diversa per gli alimenti.

Esistono nel gruppo delle malattie rare anche patologie in cui l'alimentazione non rappresenta la terapia, è questo il caso della SDS, la quale però comprende delle integrazioni dietetiche che aiutano il paziente a migliorare la sua qualità di vita.

La necessità di utilizzare prodotti dietetici particolari spesso anche molto costosi è riconosciuta a livello nazionale dal D.M. del 8 giugno 2001 che riguarda anche l'assistenza integrativa (enzimi pancreatici e vitaminici nel caso della SDS). È indispensabile quindi che i pazienti facciano riferimento al dietista per quanto riguarda l'approccio nutrizionale, professionista della salute che a sua volta rientra in un'equipe multidisciplinare fondamentale per il trattamento di qualunque patologia.

Si può ricorrere a presidi di nutrizione artificiale qualora ci fossero problemi di riguardanti l'alimentazione spontanea tramite ad esempio un sondino naso-gastrico se siamo nell'ambito pediatrico.

L'integrazione calorica è un altro tassello importante nell'approccio nutrizionale di alcune di queste sindromi , ma ce ne sono altre che hanno lo scarso accrescimento come parte integrante della sindrome (la SDS ne è un esempio) e ciò non viene risolto con un apporto maggiorato a livello calorico.

Possiamo incontrare il problema opposto in malattie associate a sovrappeso ed obesità in cui sarà necessario contenere l'apporto calorico.

3.1- INTERVENTO NUTRIZIONALE NELLA SDS

Nella SDS il fabbisogno energetico dei soggetti è stato valutato essere minore di quello predetto per i soggetti sani dello stesso sesso e della stessa fascia d'età, condizione derivante probabilmente dal fatto che la sindrome è stata definita come una ribosomopatia (ossia una patologia caratterizzata dalla compromissione della biogenesi dei ribosomi, particelle cellulari che si trovano all'interno dei mitocondri considerati "le centrali elettriche della cellula"); andremo quindi a valutare il dispendio energetico di ogni singolo soggetto e ad aggiustare il piano nutrizionale di conseguenza così da evitare e/o prevenire condizioni di sovrappeso riscontrabili facilmente in individui adolescenti/adulti che spesso adottano condotte di sovralimentazione cercando di contrastare i disturbi della crescita e il malassorbimento intestinale anch'esso presente nelle caratteristiche della sindrome. Nella SDS possono presentarsi delle carenze vitaminiche così dette secondarie, infatti le carenze vengono classificate come primarie quando un organismo non ottiene in misura sufficiente questa vitamina dalla sua alimentazione mentre è definita secondaria una carenza dovuta ad una patologia sottostante che impedisce o limita l'assorbimento o l'utilizzo della vitamina, è questo il caso della SDS che può presentare un'insufficiente produzione degli enzimi pancreatici (insufficienza pancreatica) deputati alla scissione di alcuni macronutrienti (lipidi) e indirettamente all'assorbimento di micronutrienti associati agli stessi (vitamine liposolubili^[1]). Le carenze vitaminiche sono molto comuni nei pazienti SDS, spesso questi presentano per esempio un tempo di protrombina elevato che può essere mal interpretato come sintomo di danno epatico e invece è la risultante di una deficienza da vitamina K. Per questo motivo, oltre ad una supplementazione con enzimi pancreatici (es. Creon) che approfondirò nel sottocapitolo seguente, è di fondamentale importanza fornire una dieta con un quantitativo di vitamine liposolubili adeguato al fine di prevenire una deficienza vitaminica o contrastarne una già esistente, anche se questo significa ricorrere a supplementazione vitaminica con supplementi e non sottoforma di alimenti.

In merito all'insufficienza pancreatica inoltre vi sono ipotesi che la fanno derivare da un difetto di maturazione del RNA (RNA processing) riguardante un pathway essenziale per la sintesi della parte esocrina del pancreas, a conferma dell'impronta genetica della patologia.

La SDS è una patologia che colpisce anche il sistema scheletrico, in particolare a livello del cavo orale e soprattutto dell'apparato dentario si possono riscontrare difetti a carico dello smalto, anomalie numerarie o ipoplasie dentarie, ritardo di dentizione, carie (sia dei denti decidui che permanenti) e periodontiti; in relazione alla componente mucosale si possono osservare ulcerazioni/aftosi ricorrenti, gengiviti e sanguinamento gengivale. Ciò che possiamo andare ad effettuare per assicurarci di migliorare la nutrizione del soggetto è una valutazione logopedica per una possibile disfagia, così da capire nel dettaglio se e quali sono le difficoltà che il paziente presenta in merito all'alimentazione autonoma (parte meccanica ossia la fase 2 di preparazione orale e la fase 3 dello stadio orale che identifichiamo nell'atto deglutitorio) ed aggiustare la dieta di conseguenza.

La Disfagia, essendo una patologia multifattoriale, viene affrontata anch'essa da un'equipe multidisciplinare e viene valutata mediante lo swallow test che consiste nel:

-posizionare il paziente in posizione seduta (angolo di 90 gradi tra busto e gambe), tronco e testa in asse, offrire un cucchiaino di acqua a temperatura ambiente e valutare l'avvenuta deglutizione e i possibili segni di una deglutizione errata; se il paziente presenta tosse dopo alcuni secondi dall'ingestione del bolo d'acqua o se la presenta nelle successive due prove deglutitorie sospendere il test immediatamente perché il paziente presenta disfagia grave (grado 4)

-se la persona non tossisce si prova lo swallow test direttamente dal bicchiere e si attuano le stesse valutazioni, se la persona tossisce e se presenta voce gorgogliante siamo in presenza di una disfagia di grado moderato (grado 3)

-se invece la persona presenta solo voce gorgogliante o rauca siamo di fronte a disfagia di grado lieve (grado 2)

-infine si somministra 50ml di acqua dal bicchiere e se, anche in questo caso, la persona non tossisce la persona non è disfagica ai liquidi (grado 1)

Si va poi a sperimentare una diversa consistenza con fruttino o omogeneizzato per capire se invece la persona è disfagica per i cibi con due o più consistenze differenti.

Accorgimenti pratici da seguire possono essere:

-Adattamenti sull'utente: importante è la postura da seduto, capo flesso in avanti, iperteso, ruotato a destra/sinistra oppure inclinato lateralmente. Tutto ciò per minimizzare il rischio di aspirazione

Accorgimenti generali:

-Far schiarire la gola all'utente incoraggiandolo a dei colpi di tosse (libera le vie aeree superiori da eventuali residui di bolo)

-Far eseguire atti deglutitori a vuoto e a intervalli regolari durante il pasto

-Interrompere il pasto in caso di stanchezza

-Far mantenere la postura con il tronco eretto almeno 30 minuti dopo la fine del pasto

-Far bere fra una portata e l'altra (favorisce la pulizia del cavo orale/orofaringeo)

-Verificare la risalita del pomo di Adamo (verifica di transito orale e stima approssimativa di avvenuta deglutizione)

-Dove possibile incoraggiare tecniche di deglutizione (Manovra di Mendelshon, Manovra di Deglutizione super-sopraglottica)



Di fondamentale importanza, dopo essersi assicurati il grado di disfagia del soggetto, è valutare le consistenze degli alimenti che il soggetto può ingerire e adattare il piano

nutrizionale dello stesso di conseguenza, andando ad abbassare il rischio di aspirazione in cui questi pazienti possono incorrere.

Per quanto riguarda i soggetti che presentano diabete, questa è una patologia caratterizzata da un'alterazione del metabolismo degli zuccheri, i quali vengono assunti con l'alimentazione e assorbiti nel tratto intestinale e poi trasportati nel sangue. Tramite la circolazione sanguigna gli zuccheri raggiungono le cellule di tutti gli organi e tessuti dell'organismo dando loro nutrimento attraverso la presenza di un ormone chiamato insulina. Corretti livelli di insulina garantiscono una regolare "entrata" di zuccheri nelle cellule ed il mantenimento di livelli ematici di glicemia in un intervallo di normalità. Quando invece riscontriamo un aumento dell'insulina questo si accompagna ad un aumento delle entrate di zucchero nelle cellule ed una diminuzione dei livelli nel sangue (ipoglicemia). Al contrario una diminuzione dell'insulina porta ad una diminuzione dell'entrata di zuccheri nelle cellule e quindi ad un aumento dei livelli nel sangue (iperglicemia). Entrambe le situazioni (ipoglicemia ed iperglicemia) possono essere particolarmente gravi in caso di diminuzioni o aumenti marcati. Il diabete si caratterizza o per la mancanza di insulina per una mancata o deficitaria produzione (diabete di tipo I) o per una sua incapacità di funzionare a livello tissutale (diabete di tipo II, diabete gestazionale). L'aumento persistente della glicemia che ne deriva (in caso di diabete non trattato) è la causa dei danni che si verificano a livello degli organi. Uno stile di vita adeguato comprendente attività fisica (sempre adeguato ai possibili impedimenti motori che il soggetto presentante SDS può avere, ma in generale si consiglia: almeno 150 minuti/settimana di attività fisica aerobica di intensità moderata (50-70% della frequenza cardiaca massima) e/o almeno 90 minuti/settimana di esercizio fisico intenso (>70% della frequenza cardiaca massima). L'attività fisica deve essere distribuita in almeno 3 giorni/settimana e non ci devono essere più di 2 giorni consecutivi senza attività) e una corretta alimentazione (per mantenere un normale peso corporeo) potrebbero essere utili presidi nella prevenzione a lungo termine del diabete mellito di tipo 2 oppure per aiutare a mantenere i livelli di glicemia stabili nel tempo in soggetti affetti da DMT1. Importante è tenere sotto controllo anche l'introito di grassi per correggere la dislipidemia spesso frequente nel diabete tipo 2, così come l'eccesso ponderale che ne contribuisce lo sviluppo, e che va corretto con un introito di calorie inferiore alle calorie consumate.

Inoltre bisogna tener conto dell'indice glicemico degli alimenti che indica l'incremento glicemico indotto dall'ingestione di una porzione di quell'alimento rispetto ad uno di riferimento (glucosio oppure pane bianco), a parità di contenuto di carboidrati.

Vengono preferiti alimenti con indice glicemico medio-basso per individui che presentano diabete, questo per evitare picchi (spike) insulinici in concomitanza coi pasti, che si manifesteranno con un'elevata glicemia post-prandiale per la risultante malgestione degli zuccheri appena immessi col pasto e di conseguenza in un difficile monitoraggio della glicemia stessa nel lungo periodo. Lo stabilirsi di questa condizione creerà una serie di complicanze dovute alla presenza persistente nel tempo di livelli elevati di glucosio nel sangue (retinopatia, glaucoma, compromissioni cardiovascolari, gangrena, osteomielite, steatosi epatica ecc...) che aggraveranno il quadro clinico del soggetto. Andremo quindi a preferire un'alimentazione che alla base prevede scelte alimentari dettate dalla dieta mediterranea e nello specifico riguardo ai carboidrati preferiremo alimenti integrali, pieni di fibre, che riducono ulteriormente l'indice glicemico degli alimenti, ridurremo al di sotto del 5% delle kcal totali l'intake di zuccheri semplici con la dieta, tenderemo a preferire la consumazione di frutta non zuccherina e nel consumarla in concomitanza coi pasti più grandi (e non come unico alimento costituente uno spuntino) così da ridurre l'impatto glicemico che il frutto avrebbe sulla glicemia del soggetto aiutandoci con le altre fonti di carboidrati (complesse) comprese nel pasto stesso. Inoltre bisogna stare attenti anche all'intake di lipidi nella dieta e alla qualità degli stessi perché non è raro che soggetti con presenza di diabete mellito sviluppino dislipidemie; è ancor più di fondamentale importanza tenere presente l'assunzione qualitativa e quantitativa di questo macronutriente nei soggetti affetti da SDS essendo che, in determinate fasce d'età soprattutto, si riscontrano situazioni pancreatiche che decretano un malassorbimento lipidico dovuto all'assenza di produzione (o produzione deficitaria) di enzimi deputati a loro assorbimento. È importante, come visto precedentemente, tener presente che la condizione di malnutrizione e/o di malassorbimento influenza negativamente la qualità di vita di questi pazienti. Per questo motivo si è vista la necessità di sondare lo stato nutrizionale dei soggetti affetti da SDS per capire se ci fossero casi di malnutrizione per difetto o per eccesso, se questa fosse legata o meno al malassorbimento di alcuni nutrienti, come questo andasse ad impattare sulla composizione corporea di questi soggetti e come la situazione, nella sua interezza, ne risultasse sulla qualità di vita dei pazienti.

3.2-UTILIZZO DEGLI ENZIMI PANCREATICI

Sappiamo che i pazienti affetti da SDS possono presentare insufficienza pancreatica e avere bisogno di una supplementazione enzimatica che li permetta di scindere e assorbire determinati macro e micronutrienti. Tenendo presente che circa il 50% dei pazienti non presenta più problematiche a livello pancreatico superato il 4 anno di età, vi sono alcune situazioni da tener presente per poter riconoscere quando la problematica invece è presente:

- scarsa crescita, anche in presenza di un buon appetito
- emissione di feci abbondanti e scomposte (liquide e semiliquide)
- feci maleodoranti
- feci untuose o ricche di muco
- molto gas intestinale e/o dolore gastrico
- pancia molto gonfia

Viene quindi intrapresa una supplementazione enzimatica con capsule (le capsule di riferimento per il trattamento sono chiamate "Creon" e sono le stesse usate anche per gli affetti da Fibrosi Cistica); ogni capsula contiene una miscela di enzimi:

- lipasi per digerire i grassi
- amilasi per digerire i carboidrati "starchy", gli amidi
- proteasi per digerire le proteine

Le capsule^[40] devono essere ingerite intere senza romperle o masticarle, durante o immediatamente dopo ciascun pasto o spuntino, con una sufficiente quantità di liquido (bevande fredde essendo che quelle calde potrebbero rendere gli enzimi meno efficaci). Per pasti che durano più di 30 minuti oppure pasti che comprendono grosse quantità di cibo, prendere metà della dose degli enzimi richiesti per quel pasto all'inizio e il resto a metà del pasto.

Se risultasse difficile deglutire le capsule (per esempio nei bambini piccoli o pazienti anziani), queste possono essere accuratamente aperte e le minimicrosfere aggiunte a cibi acidi semisolidi (pH < 5.5) che non richiedono masticazione o assunte insieme a liquidi acidi (pH < 5.5). Tale modalità dovrà essere adottata nei pazienti gastrectomizzati.



Tale liquido può essere succo di mela o yogurt o qualsiasi succo di frutta con un pH minore di 5.5, ad es. succo di mela, arancia o ananas.

Qualsiasi miscela di minimicrosfere con cibi o liquidi deve essere usata immediatamente e non deve essere conservata.

La rottura o la masticazione delle minimicrosfere, così come la loro aggiunta a cibi con pH maggiore di 5.5 può distruggere la membrana gastroprotettiva che riveste le minimicrosfere. Ciò può determinare il rilascio precoce degli enzimi nel cavo orale e può portare ad una ridotta efficacia del farmaco e all'irritazione delle mucose.

Pancreatic enzyme lipase replacement therapy: consensus guidelines [11,62,63].

| Age | Suggested supplementation |
|------------------------------|--|
| Infants (up to 12 months) | 2000–4000 U lipase/120 ml. formula or estimated breast milk intake and approximately 2000 U lipase/gram dietary fat in food |
| Children 1–4 years | 2000–4000 U lipase/gram dietary fat, increasing dose upward as needed (maximum dose 10,000 U lipase/kg per day) |
| Children >4 years and adults | Consider starting at 500 U lipase/kg/meal, titrating upward to a maximal dose of: <ul style="list-style-type: none"> • 1000–2500 U lipase/kg per meal, or • 10,000 U lipase/kg per day, or • 2000–4000 U lipase/gram dietary fat taken with all fat-containing meals, snacks and drinks |

Occorre prestare attenzione che non rimanga del farmaco nella bocca.

È importante assicurare sempre un'adeguata idratazione del paziente, specialmente durante i periodi di aumentata perdita di liquidi.

CAPITOLO 4: LO STUDIO SPERIMENTALE

La nutrizione è un aspetto importante del trattamento di ogni paziente e in particolare modo degli affetti da SDS. Il raggiungimento dei target nutrizionali può essere molto difficoltoso, soprattutto, durante un periodo difficile come l'adolescenza.

Lo scopo del lavoro di tesi è quindi di cercare di delineare le basi per quelle che potranno divenire le indicazioni per le linee guida alimentari dei pazienti affetti da SDS riferite ad un particolare intervallo d'età, valutandone i fabbisogni di macronutrienti e micronutrienti e mettendoli in relazione con la fase di sviluppo. Allo scopo i pazienti arruolati sono stati sottoposti ad una accurata valutazione nutrizionale.

4.1-MATERIALI E METODI

Tutti i pazienti con sindrome di Shwachman-Diamond (n=8; M=6; F=2) di età compresa tra i 6 e i 25 anni, incluso anche un caso over 25, afferiti presso la SOD di Fibrosi Cistica dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona sono stati arruolati allo studio.

Tutti i pazienti inclusi nello studio sono stati sottoposti ad una valutazione nutrizionale e in particolare sono stati presi in esame:

- Parametri antropometrici quali il peso, l'altezza, il BMI
- Metabolismo basale mediante calorimetria indiretta
- Composizione corporea tramite bioimpedenziometria
- Grasso viscerale tramite l'utilizzo del VISCAN
- Intake calorico ed abitudini alimentari tramite la somministrazione del diario alimentare
- Attività fisica
- Esami ematochimici=glicemia, enzimi pancreatici, marker epatici, colesterolemia e trigliceridemia, PCR, leucociti e neutrofili

- Parametri antropometrici: Peso /altezza/calcolo del BMI

L' altezza dei partecipanti è stata misurata con uno stadiometro (0.1 cm), e il peso usando una bilancia professionale (0.1 kg).

E' stato calcolato l'indice di massa corporea o body mass index (BMI) con la formula "Peso(kg)/Altezza²(m)" e da questo, attraverso le referenze delle tabelle di crescita CDC (Center for Disease Control and prevention), il percentile del BMI.

-Metabolismo basale mediante calorimetria indiretta

I pazienti a digiuno da 12 ore, a riposo da almeno 10-20 minuti, in un ambiente confortevole con una temperatura neutrale per mantenere l'omeostasi termica e in assenza di stimoli o stress psicologici e fisici, sono stati sottoposti all'esame secondo la procedura: il paziente è posto disteso sul lettino in posizione supina e rilassata ma in uno stato di veglia e con la canopy[41] (un telo di plastica sorretto da un telaio di acciaio) sul viso nella quale il dovrà respirare; l'apparecchiatura durante l'esame misurerà l'O₂ consumato e la CO₂ prodotta e in diverse occasioni (frame temporali ogni 3-4 min circa) così da riuscire a calcolare (dopo averlo stimato tramite equazioni di Schofield=predetto) il metabolismo basale (REE) a riposo del soggetto oltre che i substrati che lo stesso metabolizza durante l'esame.

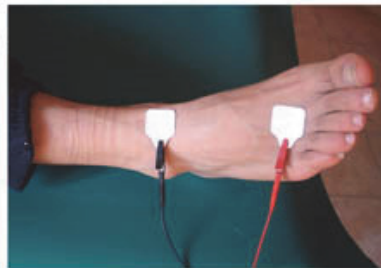
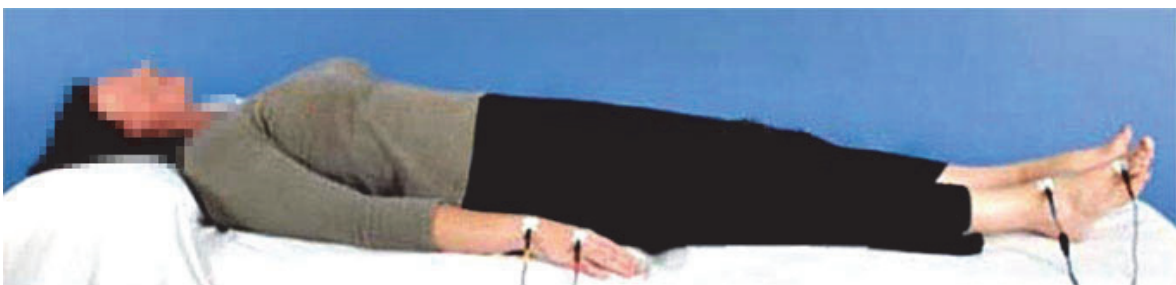


-Composizione corporea tramite Bioimpedenzometria

La valutazione della composizione corporea è stata effettuata con l'utilizzo di un bioimpedenziometro^[42] che misura reattanza e conduttanza (r_z , x_c) con la quale abbiamo ricavato i dati riguardanti:

- Massa magra percentuale
- Massa grassa percentuale
- Massa muscolare percentuale
- Massa cellulare percentuale
- Acqua totale percentuale
- Acqua intracellulare percentuale
- Acqua extracellulare percentuale

Il paziente dopo essere stato a digiuno per 12 ore ed aver bevuto almeno mezzo litro d'acqua poco prima di effettuare l'esame, anche in questo caso viene posto supino su di un lettino, vengono attaccati alle estremità destre del corpo (piede e mano) degli elettrodi che sono a loro volta collegati all'apparecchio(bioimpedenziometro) in cui andremo ad inserire peso e altezza nonché i dati anagrafici del paziente quali: Nome, Cognome, sesso, data di nascita. Dando avvio all'esame il macchinario ci restituirà due valori r_z =reattanza e x_c =conduttanza che ci permetteranno di calcolare tramite l'ausilio di un pc con applicazione dedicata i valori i della composizione corporea propri del soggetto analizzato; calcolatore che funge anche da archivio per i pazienti che hanno effettuato l'esame.



- Grasso viscerale tramite VISCAN

Il paziente è in posizione supina su di un lettino, porre l'apparecchiatura posta sulla linea orizzontale ombelicale, tramite dei sensori che vengono appositamente gelificati prima di essere apposti sulla pancia del soggetto lo strumento calcolerà sia la circonferenza vita che la % di grasso del tronco e il tasso di grasso viscerale del paziente sottoposto all'esame.^[43]



- Introito calorico tramite somministrazione del diario alimentare

Ai soggetti è stato chiesto di compilare un diario alimentare di 3 giorni dal quale sono state ricavate le percentuali dei macronutrienti e micronutrienti assunti, l'apporto calorico al fine di poterli confrontare coi fabbisogno necessari per ciascun individuo.

Nei riquadri del diario alimentare era possibile inserire anche l'aderenza alle terapie (procedure fisioterapiche, assunzione vitamine e assunzione degli enzimi pancreatici) oltre che la qualità dei pasti e la frequenza nell'assunzione di snack, bibite, verdure, frutta e dolci. Inoltre il diario ci ha fornito dati sull'attività fisica, su chi è solito praticarla e su che tipo di attività fisica viene praticata.

4.2-ANALISI STATISTICA:

Si è vista la necessità di andare a suddividere lo studio in due macro porzioni quali:

-una prima parte relativa ai dati socio-demografici caratterizzanti il campione di soggetti analizzato così da poterlo descrivere sotto questo aspetto per dare un'idea della variabilità stessa del campione

-una seconda parte, relativa invece, alla valutazione dello stato nutrizionale in cui i soggetti facenti parte del campione vertevano al momento degli esami strumentistici a cui sono stati sottoposti.

Quanto rilevato nel campione, con la popolazione di riferimento (ossia tutti i malati di SDS), così da capire che impatto avesse la sindrome sullo stato nutrizionale dei soggetti e cercare quindi di delineare gli accorgimenti dietetici da attuare al fine di porre le basi per la stipulazione di vere e proprie linee guida alimentari per la suddetta patologia.

In entrambe le due macro porzioni si è visto opportuno andare a calcolare la mediana come indice di centralità opportuno per le variabili quantitative facenti parte dello studio, questo perché il campione di soggetti esiguo (adeguato però vista la rarità della patologia) sarebbe stato influenzato tremendamente dagli estremi della distribuzione campionaria qualora si fosse scelto come indice di centralità la media; scegliendo invece la mediana, non solo questo non avviene, ma quest'indice (che rappresenta il valore centrale di una distribuzione, in questo caso campionaria, ordinata) ci dà informazioni circa la metà delle osservazioni facenti parte del campione e questo per ogni variabile contemplata. Inoltre, sempre per entrambe le macro porzioni, è stato scelto come indice di variabilità più opportuno da calcolare l'intervallo interquartile.

Per quanto riguarda le variabili qualitative invece, siamo andati a calcolare le frequenze assolute e relative comprese di percentuali.

Vista la necessità di riportare quanto osservato nel campione analizzato, è stato deciso di andare a calcolare l'intervallo di confidenza al 95% per la mediana di ogni variabile quantitativa interessata oppure della proporzione interessante una variabile qualitativa oggetto di studio (è stata presa in esame ogni variabile compresa nella seconda parte dello studio per via del fatto che ci interessava valutare lo stato nutrizionale dei pazienti affetti da SDS).

I dati sono stati analizzati utilizzando R per windows versione 3.6.3 con un livello di significatività fissato a $p < 0.05$

4.3-RISULTATI E DISCUSSIONE:

Dati socio-demografici

| Variabile | Maschi tra i 5 e i 18 anni(3 individui) | Femmine tra i 5 e i 18 anni (2 individui) | Maschi > 18 anni (4 individui) |
|-----------|---|---|--------------------------------|
| Età | 15(12-16) | 7(6.5-7.5) | 24.5(22-26.25) |
| Altezza | 1.36(1.420-1.635) | 1.085(1.058-1.113) | 1.555(1.488-1.627) |
| Peso | 35.6(41.3-70.65) | 19.6(18.9-20.3) | 70.65(64.78-77.17) |
| BMI | 17.26(17.04-18.25) | 16.66(16.41-16.91) | 29.65(27.72-31.44) |

Tabella 2: Caratteristiche demografiche del campione da me analizzato; la tabella presenta rispettivamente per ogni variabile la mediana (e l'intervallo interquartile 1° e 3° quartile)

Andando ad analizzare la variabile “Peso” notiamo che , la situazione nel nostro campione sottolinea i disturbi della crescita caratteristici della patologia; infatti la mediana della variabile peso riferita alle fasce di età configura un soggetto (che rappresenta il valore centrale della nostra distribuzione campionaria ordinata) che presenta per l'appunto un peso che si colloca sotto al 3° percentile in riferimento alle curve di crescita per i soggetti sani facenti parte la popolazione Italiana, questo per quanto riguarda i maschi con età compresa tra i 5 e i 18 anni.

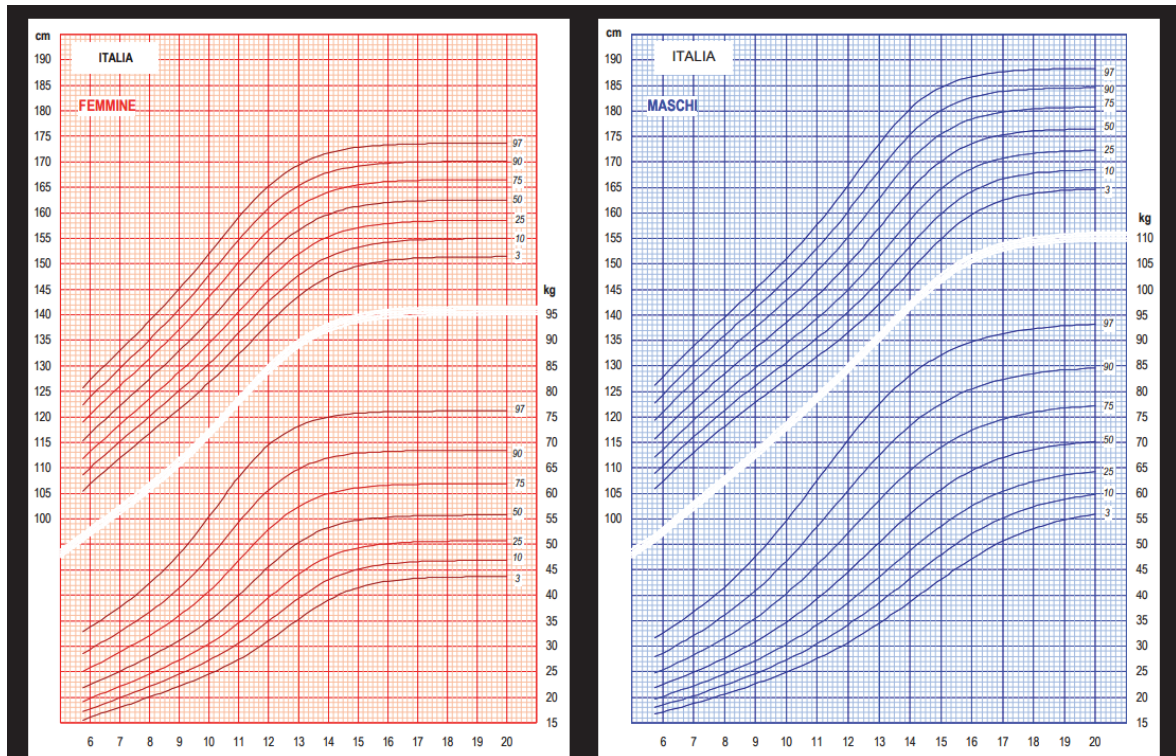


Grafico 2: Curve di crescita per la popolazione italiana:

Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (2 to 20 yr).

Cacciari E¹, Milani S, Balsamo A, Spada E, Bona G, Cavallo L, Cerutti F, Gargantini L, Greggio N, Tonini G, Cicognani A.^[37]

Per i maschi con età > 18 anni invece, la situazione è meno grave, essendo che registriamo un peso che verso il 20° anno di età si va a collocare verso il 50° percentile.

Le donne con età compresa tra i 5 e i 18 anni, comparate con i soggetti di sesso maschile della stessa fascia d'età, presentano una situazione leggermente più rosea collocandosi poco al di sotto del 10° percentile (con una mediana per il peso pari a 19.6 chilogrammi, compresa in un range che va dal 1°quartile=18.9kg fino al 3° quartile= 20.3kg).

Anche nella variabile altezza notiamo una forte impronta dovuta alla presenza della patologia essendo che, tenendo sempre presente le tabelle di crescita in Tabella 2, notiamo una mediana per l'altezza pari a 1.36m(1°quartile=1.420m 3°quartile=1.635m) per il sesso maschile del gruppo1 che se confrontata con la mediana per la variabile età del medesimo gruppo, si va a porre ben al di sotto del 3 percentile di crescita età-altezza riportato sulle

tabelle di cui poc'anzi; medesima è la situazione per i soggetti di sesso maschile appartenenti al gruppo 2 e per i soggetti di sesso femminile con età compresa tra i 5 e i 18 anni (mediana=1.085m 1°quartile=1.058m 3°quartile=1.113m).

Il BMI invece sembra presentare una situazione diversa man mano che l'individuo cresce, infatti notiamo:

-per gli individui di sesso maschile appartenenti al gruppo 1 abbiamo 2 mediane, rispettivamente quella per l'età con valore di 15 anni e quella per il BMI con valore di 17.26Kg/m^2 , che se confrontate su una tabella che riporta i percentili del BMI per la fascia di età per soggetti sani, si configurano ben al di sotto del 3° percentile, sottolineando ancora una volta la gravità dei problemi di crescita che affliggono i pazienti con SDS.

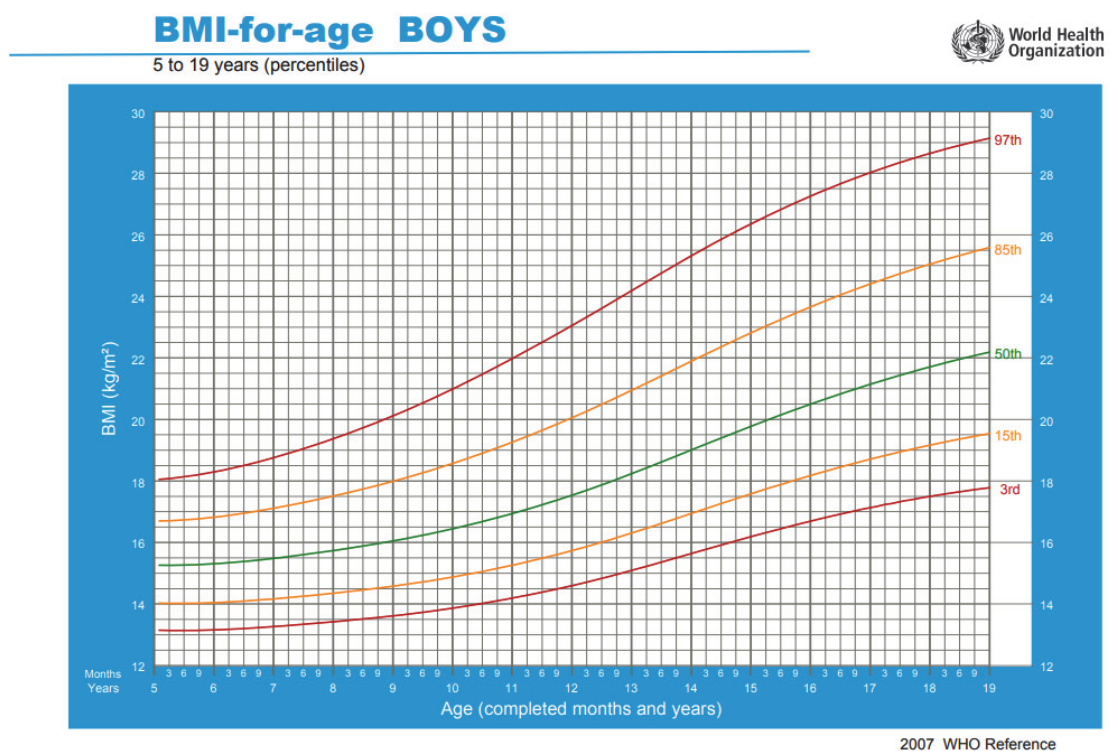


Grafico 3: Curve di crescita BMI per età , soggetti sani di sesso maschile. WHO Reference 2007

-per le donne con età compresa tra i 5 e i 18 anni invece, la situazione è di gran lunga migliore essendo che con una mediana per l'età pari a 7 anni e una mediana del BMI pari a 16.66 Kg/m^2 (1°quartile= 16.41 Kg/m^2 e 3°quartile= 16.91 Kg/m^2) confrontate sulla tabella della WHO che riporta i percentili del BMI confrontati con l'età di soggetti sani di sesso femminile della stessa fascia di età, ci si pone al di sopra del 50° percentile.

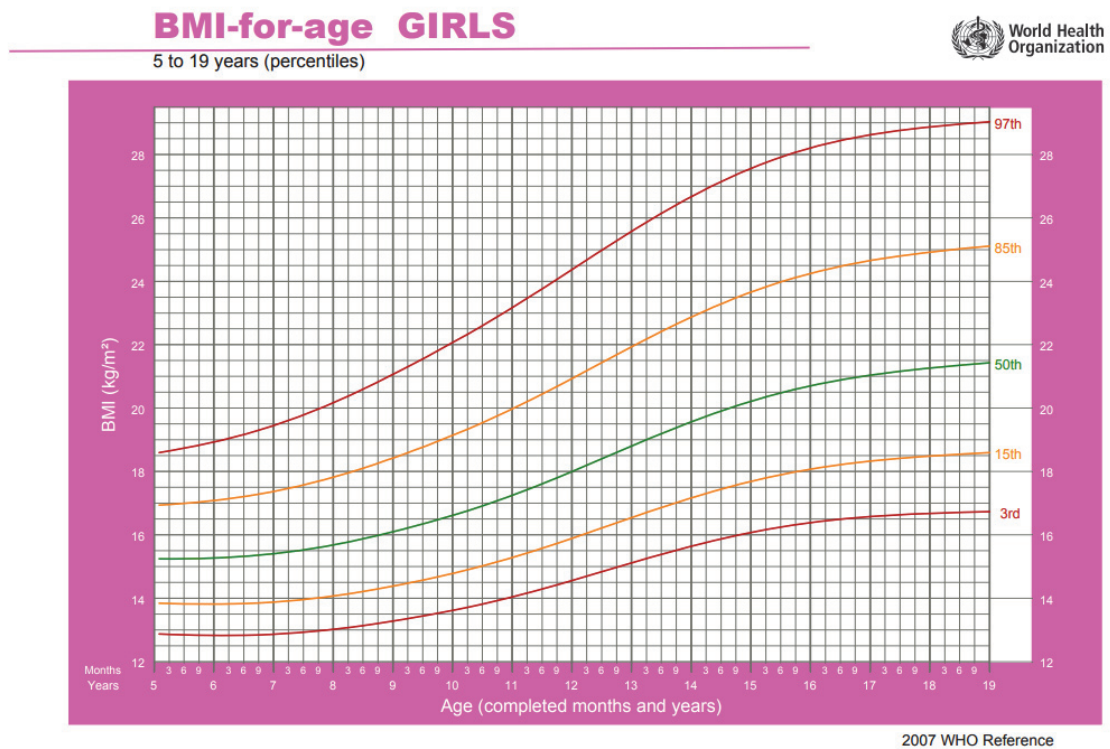


Grafico 4: Curve di crescita BMI per età , soggetti sani di sesso femminile. WHO Reference 2007

-per i soggetti di sesso maschile con età >18 anni invece abbiamo una mediana del valore di BMI pari a 29.65 Kg/m^2 (1°quartile= 27.72 e 3°quartile= $31,42$) che si configura come al limite del sovrappeso (tenendo presente che l'obesità inizia a configurarsi da un BMI di 30 Kg/m^2)

| | Femmine(2 individui) | Maschi(7 individui) |
|--------------|----------------------|---------------------|
| Glucosio | 77.50(76.25-78.7) | 84(81.5-87) |
| Neutrofili | 40(37.7-42.2) | 31.4(27.6-33.9) |
| Leucociti | 5.6(5.2-6) | 3.4(2.5-3.6) |
| Trigliceridi | 72(68.5-75.5) | 56(52-90.5) |
| Col LDL | 63(58.5-67.5) | 67(61.5-79) |
| Col HDL | 58(57.5-58.5) | 51(44-5) |
| Gamma GT | 28(25-31) | 19(16-21) |
| ALT | 31(22.5-39.5) | 37(30.5-39) |
| AST | 35(26-44) | 25(21-31.5) |
| Amilasi P. | 15(10.5-19.5) | 20(11.5-21.5) |
| Elastasi P. | 19.5(14.2-24.7) | 47(43.5-52) |
| PCR | 0.3(0.3) | 0.3(0.3-0.3) |

Tabella 3: Mediana e intervallo interquartile (1° e 3° quartile) dei valori ematici campionari.

Siamo andati a valutare inoltre la produzione di enzimi pancreatici da parte dei soggetti partecipanti lo studio così da poter sondare la compromissione pancreatica degli stessi e compararla con le diverse fasce d'età partecipanti lo studio:

-Amilasi: il gruppo 1 dei soggetti con sesso maschile presentano una mediana pari a 20 U.I./l (intervallo interquartile=11.5-21.5) che si trova nel range dei valori normali della frazione pancreatica (17-115 U.I./l).^[45] Il gruppo dei soggetti con sesso femminile presenta invece una mediana inferiore al range minimo dei valori normali della frazione (17-115 U.I./l) pancreatica essendo pari a 15 U.I./l (intervallo interquartile=10.5-19.5). Si configura una possibile insufficienza pancreatica.

-Elastasi fecale pancreatica:

Considerati i valori target 200-500 U.I.^[53] andando ad analizzare il campione evidenziamo valori parecchio al di sotto del range di cui sopra per entrambi i sessi in cui il campione è stato suddiviso e rispettivamente abbiamo: il gruppo di sesso maschile, mediana elastasi fecale pancreatica pari a 47 U.I.(intervallo interquartile= 43.5-52 U.I.), per il gruppo ed infine per il gruppo degli individui con sesso femminile la mediana dell'elastasi fecale pancreatica è pari a 19.5 U.I. (intervallo interquartile = 14.25-24.75 U.I.)

Essendo la SDS una patologia che colpisce spesso anche il fegato dei pazienti, siamo andati a valutare i principali marker epatici ossia Gamma GT, AST e ALT per capire se a livello campionario avessimo davanti esperienza di danno epatico; ricordiamo che i valori delle AST per persona sana hanno un range che va da 40 alle 45 U/I per gli adulti e fino a 80 U/I per i bambini; la mediana dei soggetti maschi è pari a 25U/I (intervallo interquartile=21-31.5 U/I) quindi sotto soglia e la questione è presente anche nell'altro gruppo con individui di sesso femminile che fa parte del campione e che rispettivamente ha una mediana di 35 U/I con un intervallo interquartile=26-44 U/I.^[46]

I valori delle ALT invece hanno un range che va da 10 a 40 U/I per i maschi e 5-35 /I per le donne . Confrontando questi valori con i gruppi del nostro campione abbiamo:

-per il gruppo dei maschi un valore della mediana pari a 37U/I (intervallo interquartile=30.5-39 U/I) quindi perfettamente in range coi valori normali.

-per il gruppo delle donne abbiamo un valore della mediana per ALT pari a 31 U/I (intervallo interquartile= 22.5-39.5U/I) quindi nuovamente in linea con i valori del range di normalità.

Per le Gamma GT (Gammaglutammiltransferasi)invece i valori nella norma sono da 1 a 30 U/I per i maschi e da 1 a 20 U/I per le donne e confrontati con il nostro campione presentano la seguente situazione:

-gruppo di sesso maschile con una mediana di 19 U/I (intervallo interquartile =16-21 U/I) ossia un valore perfettamente in range con i valori di normalità.

-gruppo delle donne con un valore della mediana pari a 28 U/I (intervallo interquartile=25-31U/I) ossia un valore leggermente elevato rispetto ai range di normalità.

Per quanto riguarda il glucosio misurato al momento dell'esame, non rileviamo nessun valore fuori norma per tutti i pazienti partecipanti allo studio; altro dato che sottolinea come non ci fosse nessun caso di disordine glicemico/insulinico nel campione.Tenendo conto che sono considerati normali i valori che vanno da 70 a 110 mg/100 ml.

I Trigliceridi: anche in questo caso abbiamo per il nostro campione valori che rientrano perfettamente nel range di normalità per tutti i soggetti, tenendo conto che sono considerati valori normali i valori da 40 a 170 mg/100 ml. Analoga è la situazione sia per il Colesterolo HDL che per il colesterolo LDL, valori nel range di normalità per tutti i partecipanti lo studio.(HDL range normalità: 40-80mg/100ml; LDL range normalità: 70-180mg/ml, sarebbe meglio attestarsi con valori <100mg/ml)^[46]

Ultimo ma non per importanza, siamo andati a sondare la situazione di questi pazienti a livello immunitario e in particolar modo i loro livelli di leucociti e neutrofili, tenendo presente che la neutropenia è una caratteristica della SDS.

Leucociti: tenendo conto dei valori di normalità che si attestano dai 4000 ai 10000 in un millilitro cubo di sangue siamo andati a valutare le mediane calcolate in tutti i gruppi in cui abbiamo diviso il campione; per il gruppo di sesso maschile abbiamo una mediana di $3.4/\text{mm}^3$ (intervallo interquartile= $2.5\text{-}3.6/\text{mm}^3$) ossia un valore sotto soglia di normalità, mentre nel gruppo delle donne la situazione è differente essendo che presentano una mediana pari a $5.6/\text{mm}^3$ (intervallo interquartile= $5.2\text{-}6/\text{mm}^3$). Di conseguenza, essendo che i neutrofili vengono calcolati dal contenuto di leucociti e prendendone dal 40% al 75 % configurando un range, avremmo la stessa situazione osservata per i leucociti a livello campionario anche per i neutrofili.

| | Maschi (7 individui) | | Femmine (2 individui) | |
|------------------------------|-------------------------|----|--------------------------|----|
| | NO | SI | NO | SI |
| Insufficienza pancreatica | 3 | 4 | 0 | 2 |
| Sufficienza pancreatica | 4 | 3 | 2 | 0 |
| Infezioni | 3 | 4 | 0 | 2 |
| Diabete | 7 | 0 | 2 | 0 |

Tabella 4: Frequenze assolute campionarie per le seguenti patologie.

La seguente tabella ci permette di riassumere la situazione osservata a livello campionario per ciascuna delle variabili analizzate; l'insufficienza pancreatica è presente in 4 maschi su 7 mentre per le donne entrambi gli individui la presentano. Per quanto riguarda la questione diabete vediamo che non è presente in nessun individuo facente parte il campione.

Inoltre si evince che oltre il 50% del campione da noi analizzato ha avuto infezioni pregresse e più nello specifico 3 individui di sesso maschile e 2 individui di sesso femminile per un totale di 5 casi.

Per comprovare però, che queste infezioni fossero pregresse e non ancora in atto, ai fini dello studio siamo andati a valutare la variabile "PCR" ossia la proteina C immuno reattiva, e ne è risultato una mediana pari a 0.3 mg/dL per *entrambi* i generi sessuali e per *tutte* le fasce di età del campione ed essendo che la PCR serve a determinare la presenza di uno stato infiammatorio quando la si trova in concentrazioni elevate, ossia da 8 a 1000 mg/L (o 0.8-100 mg/dL)^[44], possiamo affermare che nessun soggetto al momento della valutazione nutrizionale effettuata per questo lavoro di tesi presentava uno stato infiammatorio e che quindi le infezioni registrate erano infezioni pregresse nella storia clinica dei pazienti.

Ultimo parametro valutato è stato il grado di attività fisica. I risultati che ne emergono sono:

| | Maschi (7 individui) | | Femmine (2 individui) | | |
|-------------------------|-------------------------|----|--------------------------|----|--|
| | NO | SI | NO | SI | |
| ATT.FISICA | 5 | 2 | 0 | 2 | |
| | Maschi (7 individui) | | Femmine (2 individui) | | |
| Calcio | 7 | 0 | 2 | 0 | |
| Pattinaggio | 7 | 0 | 2 | 0 | |
| Nuoto | 6 | 1 | 2 | 0 | |
| Basket | 7 | 0 | 2 | 0 | |
| Hip hop | 7 | 0 | 2 | 0 | |
| Palestra | 6 | 1 | 2 | 0 | |
| Ginnastica artistica | 7 | 0 | 0 | 2 | |
| | | | | | |

Tabella 5: Frequenze assolute campionarie per pratica e tipo di attività fisica.

Gli individui che praticano attività fisica nel gruppo di sesso maschile sono 2 su un totale di 7 individui, mentre per le donne la totalità del gruppo la pratica. Nello specifico, gli uomini praticano sport oppure attività di palestra mentre le donne sono orientate più sulla ginnastica artistica.

Dati relativi allo stato nutrizionale

Dopo aver analizzato il campione a livello demografico sono passato ad analizzarlo in maniera più specifica dal punto di vista nutrizionale valutando i soggetti secondo tre esami cardine, ossia la calorimetria indiretta, la bioimpedenziometria e il VISCAN, e per ogni variabile è stata calcolata la mediana e l'intervallo interquartile (1° e 3°). Inoltre, vista la necessità di riportare, questi parametri campionari, a livello della popolazione da cui il campione stesso proviene ossia la popolazione di malati di SDS nelle Marche, ho sfruttato tecniche di statistica inferenziale e nello specifico il calcolo dell'intervallo di confidenza al

95% per la mediana o parametro scelto, di volta in volta, che mi permette di dire con una probabilità del 95% che nell'intervallo calcolato è presente la mediana (o parametro) da me scelta e contenuta nella popolazione. La precisione della stima dipende dall'errore standard, che a sua volta dipende dalla numerosità del campione, che purtroppo nel mio caso è abbastanza esiguo (9 soggetti in totale) per via del fatto che è una patologia rara, questo però ci permette comunque di effettuare delle stime e inoltre servirà da esortare i vari centri italiani per la seguente patologia ad effettuare queste stesse valutazioni su altri soggetti aventi la SDS così da avere un'idea più ampia dello stato nutrizionale dei soggetti affetti da questa patologia.

Calorimetria indiretta:

| | Maschi 5<età<18 Gruppo 1 (3 individui) | Maschi >18 Gruppo 2 (4 individui) | Femmine 5<età<18 (2 individui) |
|----------|--|---|-----------------------------------|
| VO2 | 148(110-172) | 208(191.2-222.5) | 101.50(97.25-105.75) |
| VCO2 | 125(81-139) | 179.5(155.8-208.8) | 78(76.5-79.5) |
| RER | 0.81(0.79-0.83) | 0.8650(0.8175-0.9425) | 0.77(0.75-0.79) |
| EE | 1006(722-1165) | 1433(1300-1562) | 668.5(641.8-695.2) |
| REE% | 75(75-82) | 83(74-89.75) | 72.50(71.25-73.75) |
| EE PRED. | 1102(960-1346) | 1776(1700-1848) | 918(897-939) |

Tabella 6: Mediana e intervallo interquartile (1°-3°quartile) per ogni variabile misurata durante la calorimetria indiretta.

| | Maschi 5<età<18 Gruppo 1 (3 individui) | Maschi >18 Gruppo 2 (4 individui) | Femmine 5<età<18 (2 individui) |
|----------|--|---|-----------------------------------|
| VO2 | 156-188 | 179-237 | 82.5-120.5 |
| VCO2 | 130-148 | 128-231 | 71.3-84.7 |
| RER | 0.78-0.84 | 0.74-0.99 | 0.68-0.86 |
| EE | 1060-1269 | 1188-1678 | 549-788 |
| REE% | 68-96 | 68-98 | 67-78 |
| EE PRED. | 1162-1529 | 1644-1908 | 824-1012 |

Tabella 7: Intervallo di confidenza al 95% per le mediane delle variabili della calorimetria indiretta.

Nel seguente esame le variabili di maggiore interesse sono:

-la variabile “EE” che rappresenta il valore di metabolismo basale misurato attraverso l’attuazione dell’esame (calorimetria indiretta) ed espresso in Kcal/die, valore che viene confrontato con la variabile “EE.PRED.” che invece esprime il valore del metabolismo basale predetto in base alle caratteristiche del soggetto che sta effettuando l’esame e in base a delle equazioni (in questo caso l’equazione di Schofield) che lo vanno a stimare .

Nel nostro campione abbiamo quindi rilevato una mediana per la variabile “EE” pari a 1006Kcal/die per i soggetti di sesso maschile facenti parte il Gruppo1 e l’abbiamo confrontata con la mediana per la variabile “EE.PRED.” dello stesso gruppo di soggetti; si evince dal confronto che la metà delle osservazioni campionarie di sesso maschile di questa fascia d’età presenta un valore di metabolismo basale predetto maggiore del valore effettivamente misurato durante l’esame di circa il 25%. L’intervallo di confidenza per la variabile “EE” per i soggetti del Gruppo 1 va da 1060Kcal/die a 1269Kcal/die, mentre l’intervallo per la variabile “EE.PRED.” corrisponde al range 1162-1529Kcal/die, infine l’intervallo calcolato per la percentuale di metabolismo basale rispetto al predetto (variabile “REE%”) va da 68% a 96%. Situazione pressochè analoga in termini percentuali si rileva anche per il gruppo di sesso femminile della stessa fascia d’età(EE mediana=668.5Kcal/die, EE.PRED.mediana=918Kcal/die REE%=72.5%) che presenta a sua volta un intervallo di confidenza per la variabile “EE” che va da 549Kcal/die a 788Kcal/die mentre l’intervallo per la variabile “EE.PRED.” è pari a 824-1012Kcal/die

con infine un intervallo di confidenza per la percentuale rispetto al predetto “REE%” che va da 67% a 78%. Per quanto riguarda invece i soggetti di sesso maschile facenti parte il gruppo 2 la situazione è leggermente migliore se osserviamo la mediana per la variabile REE% che ha un valore dell’83% (intervallo di confidenza= che va da 68% a 98%.) con una mediana per la variabile “EE”=1433Kcal/die (intervallo di confidenza=1188-1678) ed una mediana per la variabile “EE.PRED.”=1776Kcal/die(intervallo di confidenza=1644-1908Kcal/die).

Per quanto riguarda il quoziente respiratorio rappresentato dalla variabile “RER” osserviamo 3 mediane differenti :

-gruppo 1 sesso maschile presenta un valore mediano di “RER” pari a 0.810 che corrisponde al metabolizzare PROTEINE come substrato durante l’esame. L’intervallo di confidenza al 95 % è invece : 0.78-0.84

-gruppo 2 sesso maschile presenta un valore mediano di “RER” pari a 0.77 che corrisponde al metabolizzare un LIPIDI come substrato durante l’esame. . L’intervallo di confidenza al 95 % è invece : 0.74-0.99

-gruppo di sesso femminile presenta un valore mediano di “RER” pari a 0.8650 che corrisponde al metabolizzare un MIX NORMALE di substrati durante l’esa. L’intervallo di confidenza al 95 % è invece : 0.68-0.86

| | |
|------------------|---|
| Chetogenesi | <0,7 |
| Lipidi | 0,7-0,79 |
| Proteine | 0,8-0,81 |
| Mix Normale | 0,82-0,89 |
| Glucidi | 0,9-1,00 |
| Lipogenesi | >1,00 |
| Iperventilazione | >1,00 se condizioni ambientali e del soggetto non mantenute |

Tabella 8: Range e corrispondenti valori di riferimento per il quoziente respiratorio “RER”calcolato durante l’esame.^[50]

Bioimpedenziometria(BIA):

| | Maschi 5<età<18 Gruppo 1 (3 individui) | Femmine 5<età<18 (2 individui) | Maschi >18 Gruppo 2 (4 individui) |
|------------------------------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Massa magra | 35.3(26.8-39.0) | 14.6(13.9-15.2) | 50(49.8-52.7) |
| Massa magra% | 89.7(79.3-90.4) | 67.7(67.6-67.6) | 74.8(71.10-76.8) |
| Massa grassa | 4.2(4.1-6.3) | 7(6.7-7.3) | 18.3(17.4-20.3) |
| Massa grassa % | 10.3(9.6-20.7) | 32.4(32.3-32.4) | 25.1(23.1-28.9) |
| Massa cellulare | 19.4(14.3-21.3) | 7.2(6.8-7.5) | 30.7(28.3-32.1) |
| Massa cellulare % | 54.4(52.5-54.6) | 49.3(49-49.5) | 56.9(53.4-60.4) |
| Massa muscolare | 23.8(17.6-26.2) | 8.9(8.5-9.3) | 37(34.5-38.7) |
| Massa muscolare % | 60.3(51.7-60.6) | 41.5(41.3-41.6) | 53.3(48.8-55.3) |
| Acqua totale | 25.9(20.0-28.6) | 11.2(10.6-11.6) | 36.7(36.4-38.6) |
| Acqua totale % | 65.7(59.4-66.2) | 51.8(51.7-51.7) | 54.8(52.0-56.2) |
| Acqua intracellulare | 14.3(11-15.7) | 6.0(5.7-6.3) | 22.3(20.8-23.4) |
| Acqua intracellulare % | 55(54.9-55.1) | 53.9(53.6-54.0) | 57.1(53.9-60.2) |
| Acqua extracellulare | 11.6(9-12.8) | 5.1(4.9-5.3) | 16.5(14.4-18.5) |
| Acqua extracellulare% | 45(44.8-45) | 46.2(45.9-46.3) | 42.9(39.7-46) |

Tabella 9: Mediana e intervallo interquartile (1°-3°quartile) per ogni variabile misurata con la BIA

| | Maschi 5<età<18 Gruppo 1 (3 individui) | Maschi>18 Gruppo 2 (4 individui) | Femmine 5<età<18 (2 individui) |
|------------------------------|--|--|-----------------------------------|
| Massa magra | 24.1-46.4 | 45.6-54.5 | 11.8-17.3 |
| Massa magra% | 79.6-99.8 | 68.9-80.8 | 67.5-67.8 |
| Massa grassa | 2.3-6.1 | 13.8-22.8 | 5.7-8.3 |
| Massa grassa % | 0.17-20.4 | 19.2-31.1 | 32.2-32.5 |
| Massa cellulare | 13-25.8 | 26.6-34.8 | 5.6-8.8 |
| Massa cellulare % | 52.5-56.3 | 49.3-64.4 | 49.2-50.4 |
| Massa muscolare | 16-31.6 | 32.3-41.7 | 7-10.8 |
| Massa muscolare % | 52.3-68.4 | 45.8-60.8 | 40.8-42.2 |
| Acqua totale | 18.1-33.7 | 33.4-39.9 | 9-13.3 |
| Acqua totale % | 59.5-71.9 | 50.5-59 | 51.6-51.9 |
| Acqua intracellulare | 10-18.6 | 19.6-25.2 | 4.8-7.3 |
| Acqua intracellulare % | 54.8-55.2 | 50.4-63.9 | 52.8-54.9 |
| Acqua extracellulare | 8.1-15.1 | 12.6-20.4 | 4.2-6 |
| Acqua extracellulare% | 44.8-45.2 | 36.2-49.7 | 45.1-47.1 |

Tabella 10: Intervallo di confidenza al 95% per le mediane dei valori misurati durante la bioimpedenziometria

Emergono differenze sostanziali per quanto riguarda la composizione corporea dei soggetti presi in esame nello studio andando a confrontare le diverse fasce di età.

Rispettivamente abbiamo una mediana della percentuale di massa magra (intervallo di confidenza=68.9% - 80.8%) nel gruppo di soggetti maschili con età maggiore dei 18 anni nettamente inferiore (del 15%) a quanto ammonta invece lo stesso valore di massa magra (intervallo di confidenza=79.6%-99.8%) calcolato nei soggetti di sesso maschile con età compresa tra i 5 e i 18 anni. Per quanto riguarda le donne (età compresa tra i 5 e i 18 anni), la situazione sembra essere peggiore, essendo che notiamo una mediana della percentuale di massa magra di ben 22 punti percentuali inferiore (intervallo di confidenza=67.5% - 67.8%) ai soggetti maschili della stessa fascia d'età oppure del 9% inferiore rispetto al gruppo contenente i maschi partecipanti allo studio senza tenere conto delle fasce d'età. Questo chiaramente si riflette nella percentuale di massa grassa che questi soggetti presentano, infatti troviamo una mediana della percentuale di massa grassa (intervallo di confidenza=0.17% - 20.4%) nei soggetti di sesso maschile, fascia d'età dai 5 ai 18 anni, nettamente inferiore alla mediana della percentuale di massa grassa (intervallo di confidenza=19.2% - 31.1%) nei soggetti maschi con età maggiore di 18. Inoltre notiamo una percentuale di massa grassa (intervallo di confidenza=32.2% - 32.5%) parecchio elevata nelle donne (32.35%) e di molto superiore ai corrispettivi per età ma di sesso maschile.

Ovviamente le fasce di età che hanno a disposizione meno massa magra sono le stesse che peccano anche sulla percentuale di massa muscolare a disposizione ed essendo che questa diminuzione risulta essere proporzionale alla crescita degli individui, si possono fare ipotesi sullo stabilirsi di un trend tutt'altro che positivo sia per la qualità di vita dei soggetti stessi con l'avanzare dell'età (tenendo presente che già di norma, nei soggetti sani, riscontriamo una perdita netta di massa muscolare nell'età avanzata) e di conseguenza un peggioramento del quadro clinico.

VISCAN:

| | Maschi 5<età<18 | Maschi >18 | Femmine 5<età<18 |
|-------------------|------------------------|--------------------|--------------------|
| Circ.Vita | 87(85-89) | 94(89.75-104) | 54(53.5-54.5) |
| Grasso viscerale | 12(8.50- 12.75) | 11.25(10.75-12.25) | 1.750(1.625-1.875) |
| Grasso del tronco | 18.07(15.88- 22.43) | 27(26.48-28.60) | 18.05(17.88-18.23) |
| Barre viscerale | 2(1.5-2.5) | 2(2-2.25) | 1(1-1) |
| Barre Tronco | 3(3-4) | 5(5-5.5) | 3(3-3) |

Tabella 11: Mediana e intervallo interquartile (1°-3°quartile) per ogni variabile misurata con il VISCAN

| | Maschi 5<età<18 | Maschi >18 | Femmine 5<età<18 |
|-------------------|--------------------|------------|------------------|
| Circ.Vita | 60.4-105.6 | 77.8-110.2 | 51.8-56.2 |
| Grasso viscerale | 2.06-12.06 | 9.3-13.2 | 1.2-2.3 |
| Grasso del tronco | 17.6-18.6 | 24-30 | 17.3-18.8 |

Tabella 12: Intervallo di confidenza al 95% per le mediane dei valori misurati tramite VISCAN

Le variabili d'interesse del seguente esame sono:

-La circonferenza vita , che secondo le linee guida europee non dovrebbe superare i 94cm negli uomini e gli 80 cm nelle donne^[51]. Andando ad analizzare il nostro campione vediamo che sia le donne che il gruppo 1 per il sesso maschile rientrano nei range di normalità per i valori di circonferenza vita(intervallo di confidenza Gruppo1=60.4cm-105.6cm; intervallo di confidenza donne=51.8cm - 56.2cm)misurati in cm ; l'unico gruppo che sfiora il range di normalità è il gruppo 2 per il sesso maschile con una mediana per la circonferenza vita pari a 94cm (1°quartile=89.75cm e 3°quartile=104cm; intervallo di confidenza al 95%= 77.8cm-110.2cm).

-Il grasso viscerale, che costituisce indice predittivo per il rischio cardiovascolare dei pazienti^[47]. Nel nostro caso campionario abbiamo:

-per i soggetti facenti parte il gruppo 1 di sesso maschile una mediana del tasso del grasso viscerale pari a 12 (intervallo di confidenza=2.06-12.06) e la corrispondente mediana delle barre del grasso viscerale che vengono fornite ad ogni esame dalla strumentazione e servono per stabilire un range in cui valutare il valore del tasso viscerale) che ha valore di 2, questo configura un valore del grasso viscerale in questi soggetti medio-alto e viene quindi consigliato ai pazienti in questo caso di continuare con il piano nutrizionale e l'attività fisica che già stanno effettuando.

-per quanto concerne i soggetti facenti parte il gruppo 2 di sesso maschile la situazione è la medesima (mediana del tasso del grasso viscerale pari a 11.25 con intervallo di confidenza=9.3-13.2 con mediana delle barre grasso viscerale pari a 2).

-invece il gruppo di sesso femminile la situazione è addirittura migliore presentando una mediana del tasso del grasso viscerale pari a 1.750 (intervallo di confidenza=1.2-2.3) e una mediana delle barre del grasso viscerale pari a 1, quindi un valore di grasso viscerale basso.

La situazione peggiora quando prendiamo come riferimento il grasso del tronco infatti:

-per i soggetti facenti parte il gruppo 2 di sesso maschile invece la mediana della percentuale del grasso del tronco è pari al 27% (intervallo di confidenza=24% - 30%) e la mediana per le barre del grasso del tronco è pari a 5, configurando una percentuale del grasso del tronco "molto alta". A questi soggetti di solito viene indicata la necessità di perdere peso attraverso un'adeguata attività fisica e un regime alimentare ridotto.

-per quanto concerne i soggetti facenti parte il gruppo 1 di sesso maschile, una mediana della percentuale del grasso del tronco pari al 18.07% (intervallo di confidenza=17.6%-18.6%) e la presenza di una mediana per le barre del grasso del tronco pari a 2, configurano un valore percentuale del grasso del tronco basso. La percentuale di grasso del tronco viene a configurarsi come "alta" e di solito ai soggetti che presentano un valore simile viene indicato di eseguire un'adeguata attività fisica e di ridurre l'apporto calorico onde portare il peso ad un livello adeguato.

-per il gruppo di sesso femminile la situazione è la medesima rispetto ai soggetti maschi del gruppo 1. (mediana grasso tronco :18.05, 1°quartile=17.88 3°quartile=18.23, mediana

barre tronco=3 , percentuale grasso tronco definita “alta”, intervallo di confidenza per la mediana grasso tronco=17.3% - 18.8%).

4.4-CONCLUSIONE

Si evince quindi dallo studio ciò che era stato ipotizzato, ossia che bisogna effettuare percorsi di valutazione e counseling nutrizionale più specifici per i pazienti affetti da SDS, che bisogna indirizzarli verso scelte alimentari più appropriate e salutari, come emerge anche dall’analisi dei diari alimentari del nostro campione di soggetti e che bisogna tener conto dell’influenza della SDS che, dal punto di vista nutrizionale, abbiamo visto non essere da poco. Anche nel campione da me analizzato è presente quella tendenza alla sovralimentazione che spesso è ricorrente nei soggetti affetti da SDS che adoperano tale condotta per cercare di contrastare i disturbi della crescita propri della patologia. Nello specifico si evince un introito calorico elevato soprattutto tenendo conto dei metabolismi basali analizzati nei pazienti dello studio, questo soprattutto nella fase adolescenziale/adulta e ne troviamo conferma nella valutazione corporea di questi soggetti che come visto presentano un BMI elevato, ai limiti del sovrappeso, e una percentuale del grasso del tronco altrettanto alta e preoccupante. Questo inoltre è da unirsi ad un’attività fisica pressochè inesistente se consideriamo che meno della metà del nostro campione è solito svolgere attività fisica e che a sua volta la metà degli individui che la svolgono hanno un’età di parecchio sotto la soglia dell’adolescenza. Si ritengono quindi necessari ai fini della stipulazione di un corretto piano nutrizionale *ad personam*, la valutazione del metabolismo basale di ogni soggetto affetto da SDS essendo che si è palesato un dispendio energetico a riposo molto inferiore rispetto ai valori corrispondenti per soggetti sani per sesso ed età. Si ritiene necessaria anche la valutazione della composizione corporea di questi pazienti così da poter correggere situazioni di riduzione della massa magra a discapito di quella grassa come notato soprattutto negli individui di sesso femminile partecipanti lo studio. Anche valutare la deposizione di grasso a livello viscerale tramite VISCAN, in quanto soprattutto nei maschi è stata notata una presenza di grasso viscerale a livelli “medio alti” nell’infanzia e “alti” nell’adolescenza/adulti. Non vi è presenza di diabete nel campione da me analizzato, ma ci sono casi di pazienti affetti da SDS che lo presentano quindi sarebbe bene indagare la presenza di livelli glicemici fuori la norma e agire di conseguenza.

Doveroso inoltre ribadire il ruolo fondamentale che ricopre la multidisciplinarietà dell'equipe al seguito di questi soggetti essendo che è una patologia complessa, caratterizzata da mille sfaccettature che meritano la dovuta attenzione clinica.

In ultima analisi sarà importante ed utile valutare l'aderenza alle terapie che siano fisioterapiche, mediche o alimentari anche con l'ausilio di semplici test o questionari di facile somministrazione.

ALLEGATI:

DIARIO ALIMENTARE (3 GIORNI)

Nome e Cognome A

Data 5.12.2019

| | A che ora | Tipo di alimento e bevanda assunti (specificare) | Quantità | Tipo di integratore | |
|-----------|-----------|--|----------------------|---------------------|-----------|
| Colazione | 7.10 | PANESINI CON NUTELLA | 2 PANESINI | 1 CPS CREON + KLEDA | Colazione |
| | | | 1 cucchiaino nutella | | |
| | | | 125 ML | | |
| Merenda | 10.15 | WAFER AL CIOCCOLATO | 45 GR | 1 CPS CREON | Merenda |
| | | | | | |
| Pranzo | 13.00 | PASTA | 70 GR | 1 CPS CREON | Pranzo |
| | | OLIO | 3 cucchiaini | | |
| | | PARTIGIANO | 3 cucchiaini | | |
| | | PANTRONE (Acuta candida e senza urto) | 70 gr | | |
| Merenda | 16.00 | YOGURT | 150 ml | 1 CPS CREON | Merenda |
| | | SCAGLIE DI CIOCCOLATO FONDENTE | 10 gr | | |
| Cena | 19.30 | HAMBURGER CARNE BOVINA | 100 gr | 1 CPS CREON | Cena |
| | | PANINO MANDARINO | 40 gr | | |
| | | | 1 | | |

DURANTE IL GIORNO 5/6 CARNELLE

DIARIO ALIMENTARE (3 GIORNI)

Nome e Cognome A

Data 6.12.2019

| | A che ora | Tipo di alimento e bevanda assunti (specificare) | Quantità | Tipo di integratore | |
|-----------|-----------|--|--------------|---------------------|-----------|
| Colazione | 7.10 | YOGURT BIANCO | 120 ml | 1 CPS CREON + KLEDA | Colazione |
| | | SCAGLIE CIOCCOLATO FOND. | 10 gr. | | |
| | | | 1 bicchiere | | |
| Merenda | 10.15 | FETTA DI PANE | 20 gr | 1 CPS CREON | Merenda |
| | | OLIO EVO | 1 cucchiaino | | |
| Pranzo | 13.00 | RISO BIANCO | 50 gr | 1 CPS CREON | Pranzo |
| | | OLIO EVO | 2 cucchiaini | | |
| | | PARTIGIANO | 2 cucchiaini | | |
| | | WURSTEL MAIALE | 100 gr | | |
| Merenda | 16.30 | YOGURT | 100 ml | 1 CPS CREON | Merenda |
| | | SCAGLIE DI CIOCCOLATO | 10 gr | | |
| Cena | 19.30 | PIZZA BIANCA (SENZA MORTARELLA) | 60 gr | 1 CPS CREON | Cena |
| | | PIZZA ROSSA (SENZA MORTARELLA) | 50 gr | | |
| | | COCA COLA | 1 bicchiere | | |

DIARIO ALIMENTARE (3 GIORNI)

Nome e Cognome A

Data 7.12.19

| | A che ora | Tipo di alimento e bevanda assunti (specificare) | Quantità | Tipo di integratore | |
|-----------|-----------|--|-------------|----------------------|-----------|
| Colazione | 7.10 | YOGURT | 150 ml | 1 CPS CREON + KLEBAN | Colazione |
| | | SCAGLIE CIOCCOLATO | | | |
| | | PONDEUTE | 10 pz | | |
| Merenda | 10.15 | ACQUA | 1 Bicchiera | 1 CPS CREON | Merenda |
| | | THE (ROBINE) | 1 BRICK | | |
| | | 1 FETTA DI CIAMBELLONE | 100 GR | | |
| Pranzo | 13.00 | PENNETTE ARROTANDO | 50 GR | 1 CPS CREON | Pranzo |
| | | OLIO | 20 GR | | |
| | | BRESAOLA | 25 GR | | |
| | | PATATE IN PELLE | 1 PICCOLA | | |
| | | ACQUA | 1 Bicchiera | | |
| Merenda | 16.00 | WAFER CIOCCOLATO | 6 | 1 CPS CREON | Merenda |
| | | ACQUA | 1 Bicchiera | | |
| Cena | 20.00 | HAMBURGER | 100 GR | 1 CPS CREON | Cena |
| | | WINE | 50 GR | | |
| | | MAIONESE | 2 CUCCHIAI | | |
| | | KETCHUP | 2 " | | |
| | | ACQUA | 1 Bicchiera | | |

| Attività motoria svolta durante la giornata | |
|---|-------------------------------------|
| Tipo di attività: | Per quanto tempo: |
| 1 MARTEDI e GIOVEDI | 1 ORA e TRENTA MINUTI (opuz giorno) |
| IL VENERDI | 50 MINUTI |
| | GINNASTICA A SCUOLA |

DIARIO ALIMENTARE (3 GIORNI)

Nome e Cognome _____

Data 9-01-2020

| | A che ora | Tipo di alimento e bevanda assunti (specificare) | Quantità | Tipo di integratore | |
|-----------|-----------|--|----------|---------------------|-----------|
| Colazione | 7:10 | LATTE | 200 gr. | 1 CREON | Colazione |
| | | BISOTTI SECCHI | 4 | | |
| Merenda | 10:10 | CREAKES | 1 | | Merenda |
| | | ACQUA | 300 gr. | | |
| Pranzo | 13:45 | RAVIOLI RICOTTA ED ERBE | 120 gr. | 2 CREON | Pranzo |
| | | SALE - PARCHIANO | 10 gr. | | |
| | | PANE | 30 gr. | 1 KLEBAX | |
| | | PROSCIUTTO COTTO | 10 gr. | | |
| | | BURRO | 5 gr. | | |
| | | ACQUA | 200 gr. | | |
| Merenda | 16:00 | BANANA | 1 | | Merenda |
| | | BARRETTA DI CIOCCOLATO | 30 gr. | | |
| | | ACQUA | 100 gr. | | |
| Cena | 20:00 | UOVO | 4 | 2 CREON | Cena |
| | | SALE | 5 | | |
| | | CROCCHETTI DI PANE | 60 gr. | | |
| | | ACQUA | 200 gr. | | |
| | | PANE | 15 gr. | | |

DIARIO ALIMENTARE (3 GIORNI)

Nome e Cognome _____

Data 10-1-2020

| | A che ora | Tipo di alimento e bevanda assunti (specificare) | Quantità | Tipo di integratore | |
|-----------|-----------|--|----------|---------------------|-----------|
| Colazione | 7:15 | LATTE | 200 gr. | 1 CREON | Colazione |
| | | BISOTTI SECCHI | 30 | | |
| Merenda | 10:30 | CREAKES | 1 | | Merenda |
| | | ACQUA | 200 gr. | | |
| Pranzo | 13:45 | PASTA CON ZUCCA | 70 gr. | 2 CREON | Pranzo |
| | | ZUCCA IALLA | 30 gr. | 1 KLEBAX | |
| | | SALE | 7 gr. | | |
| | | OLIO | 5 | | |
| | | ACQUA | 200 gr. | | |
| Merenda | 16:00 | BILDINO AL CIOCCOLATO | 125 gr. | | Merenda |
| Cena | 20:00 | SALSICIA BIANCA | 140 gr. | 2 CREON | Cena |
| | | VERDURE STUFATE MISTE | | | |
| | | CAROTE ZUCCHINE E MELANZANE | 100 gr. | | |
| | | SALE | 7 | | |
| | | (Poco no) PANCETTA STAGIONATA | 20 gr. | | |
| ACQUA | 200 gr. | | | | |

DIARIO ALIMENTARE (3 GIORNI)

Nome e Cognome _____

Data 11-01-2020

| | A che ora | Tipo di alimento e bevanda assunti (specificare) | Quantità | Tipo di integratore | |
|-----------|-----------|--|----------|---------------------|-----------|
| Colazione | 7:10 | LATTE | 200g. | 1 CREON | Colazione |
| | | BISCOITI | 30 | | |
| Merenda | 10:30 | FANZIES | 20g. | | Merenda |
| | | ACQUA | 200g. | | |
| Pranzo | 13:45 | PASTA CON FAGIOLI | 60g. | 2 CREON | Pranzo |
| | | FAGIOLI | 150g. | | |
| | | PANE | 30g. | 4 KLEDA X | |
| | | PROVOLA | 30g. | | |
| Merenda | 16:00 | MELA | 200g. | | Merenda |
| Cena | 20:00 | INVOLTINI DI VERZA | 150g. | 2 CREON | Cena |
| | | COLPETTONE | | | |
| | | SPEAK | 2 FETTE | | |
| | | ACQUA | 300g. | | |

Attività motoria svolta durante la giornata

| Tipo di attività: | Per quanto tempo: |
|-------------------|-------------------|
| TEENAGER WORKOUT | MARTEDI E VENERDI |
| | 15:00 - 16:15 |
| | |

DIARIO ALIMENTARE (3 GIORNI)

Nome e Cognome _____

Data 5/12/2019

| | A che ora | Tipo di alimento e bevanda assunti (specificare) | Quantità | Tipo di integratore | | |
|-----------|-----------|---|---|-------------------------------------|-----------|--|
| Colazione | 7.10 | YOGURT BIANCO | 1 TAZZA PICC. (125) | 1 CPS CREON + KUEDAX + 20 GTT FERRO | Colazione | |
| | | | | | | |
| Merenda | 10.15 | PANE CON LA MARMELLATA ACQUA FREDDA | 2 Fette, 150g chi pane da 20 gr | 1 CPS CREON | Merenda | |
| | | | | | | |
| Pranzo | 13.00 | PASTA OLIO e PANGIGLIANO | 2 cucchiaini di sale PASTA 50 GR OLIO 2 cucchiaini PAPA 2 cucchiaini | 1 CP CREON | Pranzo | |
| | | | | | | |
| | | MOLLA BELLA | 70 GR | | | |
| Merenda | 16.00 | YOGURT SCAGLIE DI CIOCCOLATO fondente | 150ml 10 gr | 1 CREON | Merenda | |
| | | | | | | |
| Cena | 19.30 | PREPARAZIONE HAMBURGER CARNE BEVANDA PANINO OLIO | 100 gr. 40 gr 1 cucchiaino | 1 CPS CREON | Cena | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

DIARIO ALIMENTARE (3 GIORNI)

Nome e Cognome _____

Data 6.12.2019

| | A che ora | Tipo di alimento e bevanda assunti (specificare) | Quantità | Tipo di integratore | | |
|-----------|-----------|--|-----------------------|--|-----------|--|
| Colazione | 7.10 | YOGURT BIANCO ACQUA | 150 gr. | 1 CPS 1 CPS CREON + KUEDAX 20 GTT FERRO | Colazione | |
| | | | | | | |
| Merenda | 10.15 | FETTA DI PANE OLIO EVO THE PESCIA | 30 gr 1 cucchiaino | 1 CPS CREON | Merenda | |
| | | | | | | |
| Pranzo | 13.00 | RISO BIANCO OLIO EVO | 50 gr 2 cucchiaini | 1 CPS CREON | Pranzo | |
| | | | | | | |
| | | BRESAOLA ACQUA | 20 gr | | | |
| Merenda | 16.30 | LATTE INTERO CEREALI AL CIOCCOLATO | 1 TAZZA 50 gr. | 1 CPS CREON | Merenda | |
| | | | | | | |
| Cena | 19.30 | PIZZA MARGHERITA BOCA COLA | 100 gr 1 bicchiere | 1 CPS CREON | Cena | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

DIARIO ALIMENTARE (3 GIORNI)

Nome e Cognome _____

Data 7.12.18

| | A che ora | Tipo di alimento e bevanda assunti (specificare) | Quantità | Tipo di integratore | |
|-----------|-----------|--|------------|---------------------|-----------|
| Colazione | 7.10 | / | / | / | Colazione |
| | | | | | |
| | | | | | |
| Merenda | 10.15 | CIAMBELLONE | 100 GR | 1 CPS CREON | Merenda |
| | | | | | |
| Pranzo | 13.00 | PASTA AL SUGO | 50 GR | 1 CPS CREON | Pranzo |
| | | OLIO | 20 GR | | |
| | | PANINO | 70 GR | | |
| | | SALATE UNGHERESE | 20 GR | | |
| | | FIOCCHI DI FORRAGGIO | 2 CUCCHIAI | | |
| Merenda | 16.30 | BOMBOLONE CON NUTELLA (FRITTO) | 100 GR | 1 CPS CREON | Merenda |
| | | | | | |
| Cena | 20.00 | HAMBURGER (BEVINO) | 100 GR | 1 CPS CREON | Cena |
| | | PANINO | 70 GR | | |
| | | | | | |

DURANTE IL GIORNO 3 CIOCCOLATINI 1 CPS CREON

| Attività motoria svolta durante la giornata | |
|---|----------------------------------|
| Tipo di attività: | Per quanto tempo: |
| 2 VOLTE A SETTIMANA PATTINAGGIO | 1 AL DIE (TOT 2 ORE SETTIMANALI) |
| 1 VOLTA A SETTIMANA PALUNGO A SCUOLA | 50 MINUTI |
| | |

DIARIO ALIMENTARE (3 GIORNI)

Nome e Cognome _____

Data 10/01/2020

| | A che ora | Tipo di alimento e bevanda assunti (specificare) | Quantità | Tipo di integratore | |
|-----------|-----------|--|----------|---------------------|-----------|
| Colazione | 07,30 | 1 TAZZA DI LATTE 2YHIL | 250 | KLEDA | Colazione |
| | | MIELE 1 cc. | 8 | | |
| | | 1 Brioche con MIELE | | | |
| Merenda | 10,45 | 1 BOMBOLONE CON CIOCCOLATA | 250 | | Merenda |
| | | ACQUA | | | |
| Pranzo | 13,30 | MEZZEMBRICHE CON SALTONE | 100 | | Pranzo |
| | | ACQUA | 100 | | |
| | | MACEDONIA COPPETA M. | 350 | | |
| Merenda | 17,30 N3 | BISCOTTI alle MANDORLE E | 100 | | Merenda |
| | | Amaretti Cioccolata | | | |
| | | ACQUA | | | |
| Cena | 20,00 | ROSBIF DI MANIAC 2 FETTE | 40 | | Cena |
| | | ROSBIF DI VITELLO 3 FETTE | | | |
| | | ZUCCHINE FRITTE (UNA MANCIATA) | | | |
| | | PANE | | | |

DIARIO ALIMENTARE (3 GIORNI)

Nome e Cognome _____

Data 11/01/2020

| | A che ora | Tipo di alimento e bevanda assunti (specificare) | Quantità | Tipo di integratore | | |
|-----------|-----------|--|----------|---------------------|-----------|-----|
| Colazione | 07,30 | 1 TAZZA DI LATTE 2YHIL | 250 | 1 COMPRESSA LIEMAX | Colazione | |
| | | 1 cc. MIELE | 8 | | | |
| | | 1 Brioche con MIELE | | | | |
| Merenda | 10,45 | 1 BOMBOLONE CON CIOCCOLATA | 250 | | Merenda | |
| | | ACQUA | | | | |
| Pranzo | 13,30 | TAGLIATELLE CON NERO DI SEPPIA | 150 | | Pranzo | |
| | | ALLA MARINARA | | | | |
| Merenda | 18,00 | 1 TRANCIO DI PIZZA MARGHERITA | 200 | | Merenda | |
| | | 1 BRIQUE DI ESISTHE | | | | |
| Cena | 20,30 | BISTECCA DI VITELLO | 200 | | Cena | |
| | | INSALATA ASCORBICA | | | | |
| | | COCA-COLA | | | | 200 |
| | | 1 FISANA CANNELLA E ZENZERO | | | | 200 |

DIARIO ALIMENTARE (3 GIORNI)

Nome e Cognome _____

Data 09/01/2020

| | A che ora | Tipo di alimento e bevanda assunti (specificare) | Quantità | Tipo di integratore | |
|-----------|-----------|--|----------|---------------------|-----------|
| Colazione | 07,30 | 1 TAZZA MEDIA DI LATTE 2%TL | 250 | 1 compressa KLEDAK | Colazione |
| | | MIELE | 8 | | |
| | | COCO-POPS | 100 | | |
| Merenda | 10,45 | PIZZA MARGHERITA - 1 TRAMBO | | | Merenda |
| | | ACQUA | 250 | | |
| Pranzo | 13,30 | SPAGHETTI CON SPINACI E PANNA | 100 | | Pranzo |
| | | ACQUA | 200 | | |
| | | | | | |
| Merenda | 16,00 | PONZIES | 15 | | Merenda |
| | | SIRICO DI PRUITTA ACE | 200 | | |
| Cena | 20,00 | SCODELLA DI VELLUTATA DI CARNOI | 350 | | Cena |
| | | CON PEZZI DI PANE BRUSTICATO | 50 | | |
| | | PANE INTEGRALE CON SAGUO | 40 | | |
| | 21,00 | TISANA DI CANNELLA E MELA | 200 | | |

| Attività motoria svolta durante la giornata | |
|---|-------------------|
| Tipo di attività: | Per quanto tempo: |
| / / / / | / |
| | |
| | |
| | |

DIARIO ALIMENTARE (3 GIORNI)

Nome e Cognome : ...

Data 09/01/2020

| | <i>A che ora</i> | <i>Tipo di alimento e bevanda assunti (specificare)</i> | <i>Quantità</i> | <i>Tipo di integratore</i> | |
|------------------|------------------|---|-----------------|----------------------------|------------------|
| Colazione | 9.00 | Latte intero | 200ml | Creon 1 | Colazione |
| | | Fette biscottate | 30gr | Kledax 1 | |
| | | | | | |
| Merenda | | | | | Merenda |
| | | | | | |
| | | | | | |
| Pranzo | 13.30 | Pasta | 100gr | Creon 1 | Pranzo |
| | | Melanzane | 30gr | | |
| | | Sugo di pomodoro | | | |
| | | Patatine fritte | 100gr | | |
| | | Olio | 20gr | | |
| Merenda | 15.30 | Mandarino | 1 | | Merenda |
| | | | | | |
| | | | | | |
| Cena | 20.30 | Pizza "Bomba" | 1 | Creon 2 | Cena |
| | | Crocchè di patate | 1 | | |
| | | Patatine fritte | 30gr | | |
| | | Aranciata | 1 | | |
| | | Olio | 35gr | | |

DIARIO ALIMENTARE (3 GIORNI)

Nome e Cognome :

Data 10/01/2020

| | <i>A che ora</i> | <i>Tipo di alimento e bevanda assunti (specificare)</i> | <i>Quantità</i> | <i>Tipo di integratore</i> | |
|------------------|------------------|---|-----------------|----------------------------|------------------|
| Colazione | 9.00 | Latte intero | 200ml | 1 Kledax | Colazione |
| | | Fette biscottate | 30gr | 1 Creon | |
| | | | | | |
| Merenda | | | | | Merenda |
| | | | | | |
| | | | | | |
| Pranzo | 13.30 | Pizza Speck e noci | 1 | 1 Creon | Pranzo |
| | | Olio | 30gr | | |
| | | | | | |
| Merenda | | | | | Merenda |
| | | | | | |
| | | | | | |
| Cena | 22.00 | Salsiccia | 100gr | 2 Creon | Cena |
| | | Fetta di torta | 1 | | |
| | | | | | |

DIARIO ALIMENTARE (3 GIORNI)

Nome e Cognome _____

Data 11/01/2020

| | <i>A che ora</i> | <i>Tipo di alimento e bevanda assunti (specificare)</i> | <i>Quantità</i> | <i>Tipo di integratore</i> | |
|------------------|------------------|---|-----------------|----------------------------|------------------|
| <i>Colazione</i> | 9.30 | Latte intero | 200ml | 1 <u>Kledax</u> | <i>Colazione</i> |
| | | Fette biscottate | 30gr | 1 <u>Creon</u> | |
| | | | | | |
| <i>Merenda</i> | | | | | <i>Merenda</i> |
| | | | | | |
| | | | | | |
| <i>Pranzo</i> | 13.30 | Broccoli | 100gr | | <i>Pranzo</i> |
| | | Cavolfiore | 100gr | 1 <u>Creon</u> | |
| | | Prosciutto crudo | 60gr | | |
| | | Olio | 25gr | | |
| <i>Merenda</i> | | | | | <i>Merenda</i> |
| | | | | | |
| | | | | | |
| <i>Cena</i> | 22.00 | Patatine chips | 200gr | 1 <u>Creon</u> | <i>Cena</i> |
| | | Pizza | 1 fetta | | |
| | | | | | |

| <i>Attività motoria svolta durante la giornata</i> | |
|--|--------------------------|
| <i>Tipo di attività:</i> | <i>Per quanto tempo:</i> |
| | |
| | |
| | |

DIARIO ALIMENTARE (3 GIORNI)

Nome e Cognome:

Data: 18/11/2019

| | <i>A che ora</i> | <i>Tipo di alimento e bevanda assunti (specificare)</i> | <i>Quantità</i> | <i>Tipo di integratore</i> | |
|------------------|------------------|---|-----------------|----------------------------|------------------|
| Colazione | 7.45 | Caffè in tazzina piccola + 5g di zucchero | | 2 capsule di <u>Creon</u> | Colazione |
| | 7.45 | Un Plumcake | | 1 capsula di <u>Kledax</u> | |
| | 7.45 | Acqua in un bicchiere grande | | | |
| Merenda | 10.00 | yogurt alla Fragola | 125g | | Merenda |
| | | | | | |
| | | | | | |
| Pranzo | 12.15 | Tonno all'olio di olio sciolto | 70g | 2 capsule di <u>Creon</u> | Pranzo |
| | 12.15 | Legumi in scatola | 125g | | |
| | 12.15 | Pane | 60g | | |
| | 12.15 | Verdura | | | |
| | 12.15 | Acqua in un bicchiere grande | | | |
| Merenda | 16.00 | yogurt alla Banana | 125g | | Merenda |
| | | | | | |
| | | | | | |
| Cena | 19.10 | Petto di tacchino | 120g | 2 capsule di <u>Creon</u> | Cena |
| | 19.10 | Verdura | | | |
| | 19.10 | Pane | 60g | | |
| | 19.10 | Una Banana | | | |
| | 19.10 | Acqua in un bicchiere grande | | | |

DIARIO ALIMENTARE (3 GIORNI)

Nome e Cognome:

Data: 19/11/2019

| | <i>A che ora</i> | <i>Tipo di alimento e bevanda assunti (specificare)</i> | <i>Quantità</i> | <i>Tipo di integratore</i> | |
|------------------|------------------|---|-----------------|----------------------------|------------------|
| Colazione | 8.45 | Caffè in tazzina piccola + 5g di zucchero | | 2 capsule di <u>Creon</u> | Colazione |
| | 8.45 | Un Plumcake | | 1 capsula di <u>Kledax</u> | |
| | 8.45 | Acqua in un bicchiere grande | | | |
| Merenda | 10.00 | yogurt alla Fragola | 125g | | Merenda |
| | | | | | |
| | | | | | |
| Pranzo | 12.15 | Mozzarella | 125g | 2 capsule di <u>Creon</u> | Pranzo |
| | 12.15 | Verdura | | | |
| | 12.15 | Pane | 60g | | |
| | 12.15 | Acqua in un bicchiere grande | | | |
| | | | | | |
| Merenda | 16.00 | yogurt alla Banana | 125g | | Merenda |
| | | | | | |
| | | | | | |
| Cena | 19.10 | Minestrone di verdure | 1 Piatto | 2 capsule di <u>Creon</u> | Cena |
| | 19.10 | Tacchino | 120g | | |
| | 19.10 | Pane | 60g | | |
| | 19.10 | Acqua in un bicchiere grande | | | |
| | | | | | |

DIARIO ALIMENTARE (3 GIORNI)

Nome e Cognome: _____

Data: 20/11/2019

| | <i>A che ora</i> | <i>Tipo di alimento e bevanda assunti (specificare)</i> | <i>Quantità</i> | <i>Tipo di integratore</i> | |
|------------------|------------------|---|-----------------|----------------------------|------------------|
| Colazione | 9.00 | Caffè in tazzina piccola + 5g di zucchero | | 2 capsule di <u>Cress</u> | Colazione |
| | 9.00 | Un Plumcake | | 1 capsula di <u>Kledax</u> | |
| | 9.00 | Acqua in un bicchiere grande | | | |
| Merenda | | | | | Merenda |
| | | | | | |
| | | | | | |
| Pranzo | 12.15 | Orata media | 170g | 2 capsule di <u>Cress</u> | Pranzo |
| | 12.15 | Patate | 150g | | |
| | 12.15 | Pane | 40g | | |
| | 12.15 | Verdura | | | |
| | 12.15 | Acqua in un bicchiere grande | | | |
| Merenda | 16.00 | Yogurt ai Frutti di bosco | 125g | | Merenda |
| | | | | | |
| | | | | | |
| Cena | 19.10 | Ricotta Fresca | 200g | 2 capsule di <u>Cress</u> | Cena |
| | 19.10 | Verdura | | | |
| | 19.10 | Pane | 60g | | |
| | 19.10 | Una Banana | | | |
| | | | | | |

| <i>Attività motoria svolta durante la giornata</i> | |
|--|--------------------------|
| <i>Tipo di attività:</i> | <i>Per quanto tempo:</i> |
| Nuoto | 3 giorni a Settimana |
| | |
| | |
| | |

REFERENCES

1. <http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato3649264.pdf>
2. https://www.repubblica.it/salute/medicina/2015/02/27/news/malattie_rare-108311754/
3. <https://www.osservatoriomalattierare.it/malattie-rare>
4. <https://www.fondazioneeserono.org/malattie-rare/lo-stato-delle-malattie-rare-in-italia-malattie-rare/lo-stato-delle-malattie-rare-in-italia/>
5. http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_4.jsp?area=Malattie%20rare
6. Opuscolo sulla sindrome di Shwachman-Diamond, Cipolli M. reparto di Fibrosi Cistica Ancona Torrette
7. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=811
8. https://it.wikipedia.org/wiki/Sindrome_di_Shwachman-Diamond
9. Alan J. Warren, Molecular basis of the human ribosomophaty Shwachman-Diamond syndrome. *Advances in biological regulation.* (2017);1-19
10. Morini J, Nacci L, Babini G, Cesaro S, Valli R, Ottolenghi A, et al. Whole exome sequencing discloses heterozygous variants in the DNAJC21 and EFL1 genes but not in SRP54 in 6 out of 16 patients with Shwachman-Diamond Syndrome carrying biallelic SBDS mutations. *Br J Haematol.* 2018. <https://doi.org/10.1111/bjh.15594>.
11. Bezzerri V., Cipolli M., Shwachman-Diamond syndrome: Molecular mechanism and current perspectives. 2018;11-09. DOI: 10.1007/s40291-018-0368-2
12. Cipolli M. Shwachman-Diamond syndrome: clinical phenotypes. *Pancreatology.* 2001;1(5):543–8
13. Yigal Dror,¹ Jean Donadieu,² Jutta Koglmeyer,³ John Dodge,⁴ Sanna Toiviainen-Salo,⁵ Outi Makitie,⁵ Elizabeth Kerr,¹ Cornelia Zeidler,⁶ Akiko Shimamura,⁷ Neil Shah,³ Marco Cipolli,⁸ Taco Kuijpers,⁹ Peter Durie,¹ Johanna Rommens,¹ Liesbeth Siderius,¹⁰ and Johnson M. Liu¹¹. Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman-Diamond syndrome. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1242 (2011) 40–55
14. <https://www.luisa.it/notizie-e-suggerimenti/item/11-elastasi-fecale-nuovo-gold-standard-per-la-diagnosi-di-insufficienza-pancreatica.html>
15. <https://www.fibrosicisticaricerca.it/domanda-e-risposta/la-corretta-determinazione-dei-grassi-perduti-con-le-feci-steatorrea/>
16. Boockvar GR, Morrison JA, Popovic M, Richards N, Ellis L, Durie PR, et al. Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome. *Nat Genet.* 2003;33(1):97–101.
17. Dror Y, Durie P, Ginzberg H, Herman R, Banerjee A, Champagne M, et al. Clonal evolution in marrows of patients with Shwachman-Diamond syndrome: a

- prospective 5-year follow-up study. *Exp Hematol.*2002;30(7):659–69.
18. Maserati E, Minelli A, Pressato B, Valli R, Crescenzi B, Stefanelli M, et al. Shwachman syndrome as mutator phenotype responsible for myeloid dysplasia/neoplasia through karyotype instability and chromosomes 7 and 20 anomalies. *Genes Chromosomes Cancer.*2006;45(4):375–82.
 19. Mäkitie O, Ellis L, Durie PR, Morrison JA, Sochett EB, Rommens JM, et al. Skeletal phenotype in patients with Shwachman-Diamond syndrome and mutations in SBDS. *Clin Genet.*2004;65(2):101–12.
 20. Toiviainen-Salo S, Mäyränpää MK, Durie PR, Richards N, Grynepas M, Ellis L, et al. Shwachman-Diamond syndrome is associated with low-turnover osteoporosis. *Bone.*2007;41(6):965–72.
 21. Kerr EN, Ellis L, Dupuis A, Rommens JM, Durie PR. The behavioral phenotype of school-age children with shwachman diamond syndrome indicates neurocognitive dysfunction with loss of Shwachman-Bodian-Diamond syndrome gene function. *J Pediatr.*2010;156(3):433–8.
 22. Bezzeri V, Bardelli D, Morini J, Vella A, Cesaro S, Sorio C, et al. Ataluren-driven restoration of shwachman-bodian-diamond syndrome protein function in shwachman-diamond syndrome bone marrow cells. *Am J Hematol.*2018;93:527–36.
 23. Finch AJ, Hilcenko C, Basse N, Drynan LF, Goyenechea B, Menne TF, et al. Uncoupling of GTP hydrolysis from eIF6 release on the ribosome causes Shwachman-Diamond syndrome. *Genes Dev.*2011;25(9):917–29.
 24. Weis F, Giudice E, Churcher M, Jin L, Hilcenko C, Wong CC, et al. Mechanism of eIF6 release from the nascent 60S ribosomal subunit. *Nat Struct Mol Biol.*2015;22(11):914–9.
 25. Tourlakis ME, Zhang S, Ball HL, Gandhi R, Liu H, Zhong J, et al. In vivo senescence in the sbds-deficient murine pancreas: cell-type specific consequences of translation insufficiency. *PLoS Genet.*2015;11(6):e1005288
 26. Tummala H, Walne AJ, Williams M, Bockett N, Collopy L, Cardoso S, et al. DNAJC21 mutations link a cancer-prone bone marrow failure syndrome to corruption in 60s ribosome subunit maturation. *Am J Hum Genet.*2016;99(1):115–24.
 27. Dhanraj S, Matveev A, Li H, Lauhasurayotin S, Jardine L, Cada M, et al. Biallelic mutations in DNAJC21 cause Shwachman-Diamond syndrome. *Blood.*2017;129:1557–62.
 28. D’Amours G, Lopes F, Gauthier J, Saillour V, Nassif C, Wynn R, et al. Refining the phenotype associated with biallelic DNAJC21 mutations. *Clin Genet.*2018;94(2):252–8.
 29. Stepensky P, Chacón-Flores M, Kim KH, Abuzaitoun O, Bautista-Santos A, Simanovsky N, et al. Mutations in EFL1, an SBDS partner, are associated with infantile pancytopenia, exocrine pancreatic insufficiency and skeletal anomalies in a Shwachman-Diamond like syndrome. *J Med Genet.*2017;54(8):558–66.
 30. Tan QK, Cope H, Spillmann RC, Stong N, Jiang YH, McDonald MT, et al. Further evidence for the involvement of EFL1 in a Shwachman-Diamond-like syndrome and expansion of the phenotypic features. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2018. <https://doi.org/10.1101/mcs.a003046>.
 31. Dror Y, Freedman MH. Shwachman-Diamond syndrome: an

- inherited preleukemic bone marrow failure disorder with aberrant hematopoietic progenitors and faulty marrow microenvironment. *Blood*. 1999;94(9):3048–54.
32. Mercuri A, Cannata E, Perbellini O, Cugno C, Balter R, Zaccaron A, et al. Immunophenotypic analysis of hematopoiesis in patients suffering from Shwachman-Bodian-Diamond Syndrome. *Eur J Haematol*. 2015;95(4):308–15.
 33. Bannon SA, DiNardo CD. Hereditary predispositions to myelodysplastic syndrome. *Int J Mol Sci*. 2016. <https://doi.org/10.3390/ijms17060838>.
 34. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375–90.
 35. Zambetti NA, Bindels EM, Van Strien PM, Valkhof MG, Adisty MN, Hoogenboezem RM, et al. Deficiency of the ribosome biogenesis gene *Sbds* in hematopoietic stem and progenitor cells causes neutropenia in mice by attenuating lineage progression in myelocytes. *Haematologica*. 2015;100(10):1285–93.
 36. Provost E, Wehner KA, Zhong X, Ashar F, Nguyen E, Green R, et al. Ribosomal biogenesis genes play an essential and p53-independent role in zebrafish pancreas development. *Development*. 2012;139(17):3232–41.
 37. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16957405>, DOI: 10.1007/BF03344156, Cacciari E¹, Milani S, Balsamo A, Spada E, Bona G, Cavallo L, Cerutti F, Gargantini L, Greggio N, Tonini G, Cicognani A.
 38. Danilova N, Sakamoto KM, Lin S. Ribosomal protein S19 deficiency in zebrafish leads to developmental abnormalities and defective erythropoiesis through activation of p53 protein family. *Blood*. 2008;112(13):5228–37.
 39. Shamas C, Menne TF, Hilcenko C, Michell SR, Goyenechea B, Boocock GR, et al. Structural and mutational analysis of the SBDS protein family. Insight into the leukemia-associated Shwachman-Diamond Syndrome. *J Biol Chem*. 2005;280(19):19221–9.
 40. Caporelli N., la clinica della SDS: gestione degli aspetti nutrizionali, Congresso Rimini marzo 2019 VI incontro nazionale sulla sindrome di Shwachman-Diamond
 41. Protocollo di utilizzo CPET canopy, calorimetria indiretta, Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona
 42. Protocollo di utilizzo bioimpedenziometria (BIA), Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona
 43. Protocollo di utilizzo VISCAN, Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona
 44. <https://labtestsonline.it/tests/proteina-c-reattiva-pcr>
 45. <http://laboratoriolab.it/dati/upload/Amilasi,%20lipasi,%20elastasi%28%29.pdf>
 46. <http://avisgangi.it/leggere-gli-esami/>
 47. <https://www.obesita.org/i-test-diagnostici/misura-il-tuo-rischio-cardiovascolare/>

Ringraziamenti

Ringrazio la mia famiglia, in particolar modo i miei genitori e mio fratello per essermi stati vicini durante l'intera durata di questo mio percorso universitario pieno di alti e bassi emozionali.

La mia relatrice, nonché professoressa di corso Oretta Grelli per avermi seguito durante la stesura del seguente elaborato e per la disponibilità offertami non solo in questa occasione; il personale facente parte la SOD di Fibrosi Cistica dell'Ospedale Riuniti d'Ancona sede di Torrette dove ho svolto un periodo di tirocinio nonché le valutazioni cliniche per la stesura di questa tesi.

Ringrazio inoltre i miei amici e le persone entrate a far parte di questa mia piccola parentesi di vita.