

PROTOCOLLO DI STUDIO.

STUDIO DELLE SECREZIONI ORMONALI DEL NEONATO AGA E SGA DALLA 23^a ALLA 42^a SETTIMANA DI ETÀ GESTAZIONALE.

PREMESSE.

- 1) Il progressivo sviluppo delle conoscenze e delle tecniche assistenziali negli ultimi decenni, ha determinato la sopravvivenza di neonati di peso ed età gestazionale sempre più bassi, la cui fisiologia è ancora ampiamente sconosciuta.
- 2) Frequentemente i neonati pretermine e di basso peso necessitano di terapie ormonali (ormoni tiroidei, cortisolo, insulina, glucagone, catecolamine, prostaglandine, ormoni calcio-regolatori, ecc.). Tali terapie, tuttavia, vengono somministrate senza adeguate conoscenze circa le fisiologiche secrezioni endocrine e con posologie non ben determinate.
- 3) In letteratura c'è estrema carenza di valori di riferimento per il neonato in senso lato e per quello di peso <1500g in particolar modo (vedi "Textbook of Neonatology" Rennie-Roberton, Appendice 6 pag 1408-1414). Nessun riferimento per i nati <1000g.
- 4) Le secrezioni ormonali variano in rapporto all'età gestazionale, pertanto è verosimile che vengano effettuate terapie ormonali improprie, ovvero che vengano somministrati ormoni a soggetti che non ne necessitano e che al contrario non siano somministrati a soggetti che ne sono carenti.
- 5) Negli ultimi 20 anni, numerosi studi epidemiologici hanno evidenziato, una maggiore incidenza di patologie quali ipertensione, dislipidemie, insulino-resistenza, diabete mellito di tipo 2, ipercolesterolemia, ecc. nei soggetti SGA ed hanno addebitato tale evidenza ad un "programming" endocrino-metabolico che inizia nell'ambiente intrauterino come meccanismo di difesa e persiste poi per tutta la vita.

OBIETTIVI.

In relazione a quanto sopra esposto, appare fondamentale:

- a) delineare il profilo endocrino-metabolico, nella prima settimana di vita, del neonato AGA "wellbeing" (ovvero non affetto da patologie pre e post-natali e con buon adattamento neonatale), dalle più precoci alle ultime epoche della gestazione (23-42 settimane), eliminando le interferenze di tipo di parto, profilassi materna con cortisonici e sesso.
- b) delineare il profilo endocrino-metabolico del neonato SGA nel medesimo range di età gestazionale e di analoghe caratteristiche, per valutare se e in quali aspetti differisce da quello del neonato AGA.

b) valutare se una diversa secrezione endocrina implica una maggiore difficoltà di adattamento neonatale ed una minore possibilità di sopravvivenza per il neonato SGA.

d) valutare se nei soggetti SGA ci sono, già in epoca neonatale, alterazioni endocrino-metaboliche che possono rappresentare dei markers di sviluppo e/o di predisposizione a determinate patologie nelle successive epoche della vita.

MATERIALI E METODI.

Casistica.

Saranno inclusi nello studio i neonati con età gestazionale compresa tra 23 e 42 settimane.

Saranno esclusi i soggetti con malformazioni congenite gravi, i nati da madri con patologie endocrine pre-gravidiche o gravidanza-indotte (ipotiroidismo, diabete mellito), i nati da madri con ripetute minacce di aborto o di parto pretermine, sottoposte per lungo tempo a terapie tocolitiche e/o antiipertensive.

I neonati arruolati nello studio verranno suddivisi in 2 gruppi:

1) *neonati AGA*, ovvero con peso alla nascita compreso tra il 10° ed il 90° centile (non meno di 120 soggetti)

2) *neonati SGA*, ovvero con peso alla nascita <10° centile (non meno di 80 soggetti)

Saranno inoltre suddivisi in:

a) in 8 fasce di peso: <500g, 501-750g, 751-1000g, 1001-1250g, 1251-1500g, 1501-2000g, 2001-2500g, >2500g.

b) in 6 fasce di età gestazionale: 23-25 settimane, 26-27 settimane, 28-30 settimane, 31-33 settimane, 34-36 settimane, 37-42 settimane.

Disegno dello studio.

Per ciascun neonato sarà effettuato:

1) un prelievo ematico alla nascita, da sangue funicolare

2) un prelievo in 5^a-7^a giornata di vita, quando l'adattamento neonatale è finito.

3) un prelievo tra la 15^a giornata e il 1° mese di vita.

Una volta raccolto, il campione dovrà essere adeguatamente conservato a -20 °C.

I campioni saranno centralizzati ed analizzati nel Centro di Riferimento di Siena; pertanto ogni Centro partecipante allo studio sarà fornito di appositi TAGLIANDI della ditta TRACO, che si occuperà del trasporto dei campioni.

È opportuno che le spedizioni vengano effettuate per un numero non inferiore a 20-30 campioni.

Appena effettuati i dosaggi, il Centro di Siena provvederà ad informare i Centri partecipanti circa i risultati ottenuti.

Per evitare di prelevare eccessive quantità di sangue nello stesso bambino, saranno formati 2 gruppi, ciascuno costituito da un sottogruppo di neonati AGA e da un sottogruppo di SGA.

Nel primo gruppo verranno studiati (e di conseguenza dosati):

1) *metabolismo glucidico e lipidico* [Insulina, glucagone, C-peptide, IGF-I, proinsulina, leptina, glicemia, colesterolo HDL e LDL, trigliceridi, indici di secrezione pancreatica di insulina (I/G, HOMA B%) ed indici di sensibilità periferica all'insulina (G/I, HOMA IR, QUICKI)]

2) *asse ipofisi-surrene* (cortisolo, ACTH, DHEAs, testosterone).

Nel secondo gruppo verranno studiati (e di conseguenza dosati):

1) *metabolismo fosfo-calcico* (PTH, 1,25(OH)2D, osteocalcina, calcitonina, fosfatasi ossea, indici di riassorbimento osseo, Mg, Ca, P)

2) *asse ipofisi-tiroide* (TSH, fT3, fT4)

A tale fine dovranno essere raccolti:

2) 2 mL di PLASMA (per il dosaggio di insulina, glucagone, C-peptide, IGF-I, GH, proinsulina, leptina, glicemia, colesterolo totale, HDL e LDL, trigliceridi, cortisolo, ACTH, DHEAs).

e/o

1) 1 mL di SIERO (per il dosaggio di PTH, 1,25(OH)2D, osteocalcina, calcitonina, fosfatasi ossea, indici di riassorbimento osseo, Mg, Ca, P, TSH, fT3, fT4) ed un campione di URINE (per il dosaggio di fosfaturia, magnesiuuria e calciuria)

Se le quantità raccolte saranno inferiori a quelle indicate, verranno analizzati solo alcuni parametri, scelti secondo un ordine di priorità.

Oltre ai prelievi ematici, dalla nascita fino al primo mese vita (nel nato a termine) o di età corretta (nel pretermine) verranno effettuati:

1) valutazione dell'accrescimento staturo-ponderale

2) misurazione della Pressione Arteriosa e della Frequenza Cardiaca

3) Ultrasuonografia ossea

Per ciascun neonato saranno registrati nell'apposita "*scheda raccolta dati*", allegata a questo protocollo:

1) Dati anagrafici (ID, nome, cognome, luogo e data di nascita, indirizzo, recapito telefonico)

- 2) Anamnesi familiare (notizie relative a padre, madre, fratelli/sorelle)
- 3) Anamnesi ostetrica (rilevanti patologie materne precedenti alla gravidanza o gravidanza-indotte, tipo di parto, profilassi con corticosteroidi, farmaci somministrati durante il travaglio e/o il parto)
- 4) Anamnesi neonatale (età gestazionale, peso e lunghezza alla nascita, Apgar 1'-5'-10', necessità di rianimazione in isola neonatale)
- 5) Anamnesi della degenza: [necessità di ventilazione assistita (tipo e durata), eventuali terapie somministrate al neonato durante la degenza (specificando tipo di farmaco e durata della terapia)].

SCHEDA RACCOLTA DATI (1ª PARTE)

DATI ANAGRAFICI

ID NOME COGNOME
DATA DI NASCITA LUOGO DI NASCITA
INDIRIZZO
RECAPITO TELEFONICO

ANAMNESI FAMILIARE

PADRE

ETA' PESO ATTUALE ALTEZZA ATTUALE
PESO ALLA NASCITA LUNGHEZZA ALLA NASCITA
PROVENIENZA PROFESSIONE
MALATTIE PREGRESSE O IN ATTO MALFORMAZIONI

MADRE

ETA' PESO ATTUALE ALTEZZA ATTUALE
PESO ALLA NASCITA LUNGHEZZA ALLA NASCITA
PROVENIENZA PROFESSIONE
MALATTIE PREGRESSE O IN ATTO MALFORMAZIONI

NOTIZIE DI RILIEVO RIGUARDANTI ALTRI FAMILIARI (fratelli/sorelle, nonni):

FAMILIARITA' PER:

- IPERTENSIONE
- DIABETE TIPO 2
- PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI/DISLIPIDEMIE
- NEFROPATIE
- ENDOCRINOPATIE

ANAMNESI OSTETRICA

GRAVIDANZE PRECEDENTI

N°	A TERMINE	PRETERMINE	ABORTIVE
----	-----------	------------	----------

GRAVIDANZA ATTUALE

DURATA DELLA GESTAZIONE

INIZIO RITARDO DI CRESCITA INTRAUTERINO

PATOLOGIE IN GRAVIDANZA

- IPERTENSIONE/PREECLAMPSIA
- DIABETE MELLITO
- MALATTIE INFETTIVE
- INFEZIONI GENITO-URINARIE
- PATOLOGIE INTERNISTICHE
- CORIONAMNIOSITE
- ALTRO

FARMACI ASSUNTI IN GRAVIDANZA:

-.....
-.....
-.....
-.....
-.....
-.....

- FUMO
- TOSSICODIPENDENZE

FARMACI SOMMINISTRATI DURANTE IL TRAVAGLIO E/O IL PARTO:

-.....
-.....
-.....