

posta certificata: direzione.scientifica@pec.burlo.trieste.it  
Direttore Scientifico: prof. Fabio Barbone  
Responsabile dell'Istruttoria: Liza Vecchi Brumatti  
tel: 040.3785.419/356/863 - fax 040.762623  
e-mail: direzione.scientifica@burlo.trieste.it

*Data della firma digitale*

Ministero della Salute  
Direzione Generale della Ricerca  
e dell'Innovazione in Sanità  
Viale Giorgio Ribotta 5  
00144 ROMA

*invio via Workflow*

**Oggetto: Obiettivi e modalità di utilizzo del finanziamento relativo al 5 per mille (anno 2014)  
Progetto "Lo stato di salute delle donne e dei bambini in Friuli Venezia Giulia e la  
valutazione dei suoi determinanti"**

Il finanziamento del 5 per mille - in coerenza con la legge 266/05 che prevede la possibilità per il contribuente di vincolare il 5 per mille della imposta sul reddito a sostegno della attività di ricerca sanitaria, e in ottemperanza a quanto comunicato dal Ministero in data 18.07.08 che precisa che tale contributo sia da considerarsi come aggiuntivo al finanziamento per la RC e quindi soggetto a programmazione e rendicontazione secondo le linee di ricerca in cui si articola l'attività dell'Istituto - consente di sviluppare ulteriormente programmi di ricerca già in atto, di attivarne di nuovi nell'ambito delle linee esistenti e di acquisire di conseguenza beni e servizi atti a realizzare tali progetti di ricerca con particolare riferimento, nel caso di questo I.R.C.C.S., a progetti a forte caratterizzazione traslazionale.

A questo proposito si intende utilizzare **la quota del 5 x mille (anno 2014) per il progetto: "Lo stato di salute delle donne e dei bambini in Friuli Venezia Giulia e la valutazione dei suoi determinanti"**.

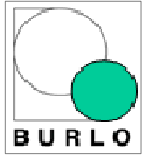
Responsabile scientifico del progetto: Prof. Fabio Barbone

**Razionale della ricerca**

Quello della salute materno-infantile è un tema rilevante e richiede investimenti, progetti, energie e impegno, rappresentando una componente fondamentale della salute pubblica. Per poter programmare adeguati interventi a supporto della salute della donna e del bambino è necessario

I.R.C.C.S Materno Infantile Burlo Garofolo

● 34137 Trieste ● via dell'Istria 65/1 ● tel.+39.040.3785.111 ● fax +39.040.762623 ● cf. 00124430323 ●



posta certificata: direzione.scientifica@pec.burlo.trieste.it

Direttore Scientifico: prof. Fabio Barbone

Responsabile dell'Istruttoria: Liza Vecchi Brumatti

tel: 040.3785.419/356/863 - fax 040.762623

e-mail: direzione.scientifica@burlo.trieste.it

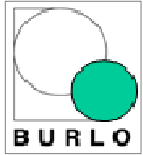
disporre di dati epidemiologici costantemente aggiornati e di sviluppare progetti di ricerca che possano valutare i possibili determinanti di rischio o protettivi. Tre possibili fonti di dati sono accessibili ai ricercatori dell'IRCCS Burlo Garofolo:

**1) il sistema informativo della regione Friuli Venezia Giulia (FVG):** mette a disposizione una banca dati (Repository Regionale di Microdati) che integra e collega le diverse fonti informative disponibili, sia amministrative (ad esempio la anagrafica dei soggetti) che sanitarie (ad esempio esenzioni, SDO, anatomia patologica, ecc). Questa banca dati può essere utilizzata sia per valutare i dati correnti di attività delle strutture sanitarie della regione FVG che per sviluppare ipotesi di ricerca relative all'associazione tra esposizioni ed esiti. Possibili esempi di utilizzo sono: la valutazione di incidenza e prevalenza di endometriosi nelle donne e lo studio di possibili fattori di rischio (ad esempio il taglio cesareo); la descrizione del percorso nascita attraverso l'analisi dei Certificati di Assistenza al parto (CeDAP); la valutazione di attività dei servizi gastroenterologici pediatrici attraverso l'analisi delle esenzioni dei pazienti con malattia infiammatoria cronica intestinale; la georeferenziazione dei soggetti che, grazie al link con altre banche dati (ad esempio quella dell'ARPA), può portare alla definizione precisa delle esposizioni ambientali. Il sistema informativo regionale può essere di notevole supporto alla ricerca sulla salute materno-infantile e sui suoi determinanti, in particolare grazie all'integrazione con database di ricerca predisposti nell'ambito di studi di coorte di nati.

**2) le banche dati degli studi di coorte di nati:** questo potente disegno di studio raccoglie una grande quantità di informazioni socio-economiche, lavorative, sugli stili di vita e sulla salute della donna e più in generale della famiglia, spesso non disponibili su banche dati correnti, e consente di osservare l'impatto delle esposizioni in maniera prospettica e in diversi momenti dello sviluppo del bambino. Esistono in letteratura evidenze sempre più convincenti che le esposizioni precoci influenzino la normale crescita, lo sviluppo e la salute del bambino durante l'infanzia e in tutto il corso della vita, potendo associarsi a malattie cardiovascolari e respiratorie, ad alterazioni dello sviluppo neurologico e a tumori. Tali esposizioni agiscono prima o durante lo sviluppo fetale (interferenti endocrini, dieta materna, fumo materno, consumo di alcol, occupazione, posizione sociale), durante l'infanzia (modalità di allattamento e di svezzamento, esposizione a sostanze inquinanti, modalità di crescita e di sviluppo) e durante l'infanzia o l'adolescenza (dieta, attività fisica, esposizione passiva al tabacco, fumo, consumo di alcol, stato psicologico). Feti, neonati e

I.R.C.C.S Materno Infantile Burlo Garofolo

● 34137 Trieste ● via dell'Istria 65/1 ● tel.+39.040.3785.111 ● fax +39.040.762623 ● cf. 00124430323 ●



posta certificata: direzione.scientifica@pec.burlo.trieste.it

Direttore Scientifico: prof. Fabio Barbone

Responsabile dell'Istruttoria: Liza Vecchi Brumatti

tel: 040.3785.419/356/863 - fax 040.762623

e-mail: direzione.scientifica@burlo.trieste.it

bambini piccoli sono particolarmente vulnerabili agli effetti delle esposizioni precoci a causa delle finestre critiche di vulnerabilità che si verificano durante la rapida crescita e lo sviluppo di organi e sistemi, per l'imaturità del loro metabolismo, e, nel caso di esposizioni ambientali, alla maggiore aspirazione e assorbimento di rischi di tossicità nei bambini in relazione al loro peso corporeo.

Gli studi di coorte di nati, oltre permettere una misurazione precisa delle esposizioni nei diversi periodi di vita, consentono di raccogliere materiale biologico da mamme e bambini, per la misurazione di biomarcatori e per lo studio dei fattori genetici ed epigenetici.

In FVG, sono al momento attivi 3 diversi studi di coorte di nati, con bambini arruolati presso l'IRCCS Burlo Garofolo:

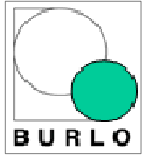
1) Studio Phime "Public health impact of long-term, low-level mixed exposure in susceptible population strata" (Coorte I-NACII): lo studio ha reclutato di una coorte di nati con l'obiettivo di verificare la relazione tra esposizione a mercurio già in epoca fetale e esiti neuropsicologici nel bambino a 18 mesi di vita e nelle età successive; si tratta di un progetto finanziato dalla comunità europea e realizzato in collaborazione con l'Istituto di Igiene ed Epidemiologia dell'Università di Udine. I bambini arruolati stanno completando il follow up a 7 anni;

2) Studio "Piccolipiù. Arruolamento e sorveglianza epidemiologica di una coorte nazionale di nati": studio multicentrico che ha l'obiettivo di indagare le cause e di monitorare nel tempo l'andamento di numerose condizioni di salute e malattie del bambino tra cui i disturbi respiratori, l'asma e le allergie, l'obesità, i disturbi del sonno, dello sviluppo cognitivo e del comportamento, gli incidenti e i traumi, le patologie infettive e cronico-degenerative. Lo studio è finanziato dal Ministero della Salute (Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie), e coordinato a livello nazionale dall'Agenzia di Sanità Pubblica della Regione Lazio e prevede l'arruolamento, la raccolta di materiale biologico e il follow-up di una coorte di nati in quattro città italiane (500 a Trieste e 2000 a livello nazionale). Allo studio collaborano Istituto Superiore di Sanità, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer di Firenze, Università degli Studi di Torino. I bambini arruolati hanno iniziato il follow up a 4 anni;

3) studio ACTION: Questo progetto valuta, in un'ampia coorte di nati gravemente pretermine reclutata in 4 regioni italiane (FVG, Toscana, Lazio e Marche), le condizioni di salute per quanto riguarda la presenza di disabilità neuromotoria e sensoriale, sviluppo cognitivo e

I.R.C.C.S Materno Infantile Burlo Garofolo

● 34137 Trieste ● via dell'Istria 65/1 ● tel.+39.040.3785.111 ● fax +39.040.762623 ● cf. 00124430323 ●



posta certificata: direzione.scientifica@pec.burlo.trieste.it

Direttore Scientifico: prof. Fabio Barbone

Responsabile dell'Istruttoria: Liza Vecchi Brumatti

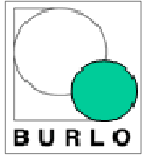
tel: 040.3785.419/356/863 - fax 040.762623

e-mail: direzione.scientifica@burlo.trieste.it

neuropsicologico, e problemi comportamentali e la salute respiratoria. Lo studio ha reclutato una coorte di nati vivi a 22-31 settimane complete di età gestazionale (EG) ricoverati in terapia intensiva neonatale TIN nelle regioni partecipanti e ha raccolto dati di follow-up a 2 anni di età corretta per prematurità e in età scolare.

Gli studi PHIME e Piccolipiù hanno raccolto diversi campioni biologici sia dalla mamma che dal bambino, che sono stati solo parzialmente analizzati., mancando analisi importanti quali ad esempio quelle genetiche.

3) **la banca dati del Global Burden of Disease study:** il Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study (GBD) rappresenta ad oggi lo sforzo più grande mai realizzato per stimare livelli e trend epidemiologici a livello mondiali, con un network di più di 1000 collaboratori di 108 diversi Paesi. Lo studio è coordinato dall'Institute for Health Metrics and Evaluation dell'Università di Washington. Il GBD offre uno strumento per quantificare la perdita di salute dovuta a centinaia di patologie, lesioni e fattori di rischio, in modo che i sistemi di salute possano essere migliorati e le disuguaglianze possano essere mitigate. Per ciascuna patologia, le stime del GBD incorporano incidenza, prevalenza, fattori di rischio e il danno relativo causato e consentono quindi di misurare la salute sulla base degli indicatori classici (ad esempio la mortalità) ma anche in termini di disabilità. Per ottenere questo risultato, il GBD utilizza 3 indicatori: years of life lost (YLL), cioè gli anni persi per morte prematura rispetto all'aspettativa di vita; years lived with disability (YLD), cioè gli anni vissuti con disabilità; disability adjusted life years (DALYs), cioè l'attesa di vita corretta per disabilità, che combina l'effetto dei due precedenti esprimendo il numero di anni persi a causa di malattia per disabilità o per morte prematura. L'importanza di questo indicatore è che estende il concetto di anni persi a causa di morte prematura includendo gli anni di vita sana persi in virtù del cattivo stato di salute o di disabilità. Mortalità e morbosità sono quindi inclusi nello stesso indicatore. La flessibilità dello strumento messo a disposizione on-line ai ricercatori del GBD consente aggiornamenti regolari sulla base della disponibilità di nuovi dati e studi epidemiologici. Lo strumento può quindi essere usato a livello globale, nazionale e locale per comprendere le tendenze di salute nel tempo. Gli epidemiologi del Burlo collaborano con il GBD dal 2007, avendo stimato il peso globale dell'otite media. Da allora fanno parte del network e hanno un accesso privilegiato allo strumento on-line e alla banca dati. Al momento per l'Italia il



posta certificata: direzione.scientifica@pec.burlo.trieste.it

Direttore Scientifico: prof. Fabio Barbone

Responsabile dell'Istruttoria: Liza Vecchi Brumatti

tel: 040.3785.419/356/863 - fax 040.762623

e-mail: direzione.scientifica@burlo.trieste.it

GBD fornisce solo stime nazionali ma sarebbe possibile ottenere anche stime regionali, sulla scorta di quanto fatto per altri paesi (ad esempio, Regno Unito, Brasile, Cina).

Sono quindi accessibili ai ricercatori dell'IRCCS Burlo Garofolo diverse e ricche fonti di dati, sia correnti che raccolti ad hoc nell'ambito di studi (di coorte, GBD). Questi dati permetteranno di descrivere in maniera estremamente precisa lo stato della salute materno-infantile e i suoi determinanti solo se si riuscirà a sviluppare ulteriormente le banche dati esistenti e ad integrarle tra di loro, definendo ulteriori ipotesi di ricerca, ampliando l'analisi dei materiali biologici raccolti e sviluppando tecniche di analisi statistiche complesse e innovative.

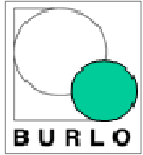
### **Obiettivi**

- 1) Approfondire l'analisi dei materiali biologici raccolti negli studi di coorte;
- 2) Valutare le possibilità di integrare i dati disponibili dalle fonti correnti (Repository Regionale di Microdati) con quelli relativi alla popolazione arruolata in studi di coorte in FVG;
- 3) Utilizzare tecniche e modelli avanzati di analisi statistiche per verificare il reale ruolo dei fattori di rischio e di protezione sui diversi esiti di salute;
- 4) Sviluppare la banca dati del GBD in modo da ottenere i dati stratificati al livello regionale.

### **Metodi**

Il progetto si svolgerà in tre fasi principali, sfruttando le competenze in ambito clinico, epidemiologico, genetico, statistico e laboratoristico di un gruppo di lavoro multidisciplinare .

1) approfondire l'analisi dei materiali biologici raccolti negli studi di coorte: i campioni biologici raccolti negli studi di coorte e conservati presso l'IRCCS Burlo Garofolo sono stati al momento solo parzialmente analizzati, con ricerca di metalli pesanti (in particolare mercurio) nelle urine e nei capelli delle donne arruolate e nel sangue cordonale raccolti durante la gravidanza o alla nascita. C'è quindi la necessità di analizzare i campioni biologici raccolti in epoche successive e



posta certificata: direzione.scientifica@pec.burlo.trieste.it  
Direttore Scientifico: prof. Fabio Barbone  
Responsabile dell'Istruttoria: Liza Vecchi Brumatti  
tel: 040.3785.419/356/863 - fax 040.762623  
e-mail: direzione.scientifica@burlo.trieste.it

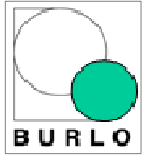
di ampliare lo spettro degli analiti ricercati. Queste analisi devono necessariamente includere la valutazione della variabilità genetica.

2) integrare le banche dati disponibili: in questa fase si procederà a completare e a ripulire le banche dati raccolte negli studi di coorte, ottimizzandole di conseguenza per l'analisi, in quanto tale attività è stata svolta solo parzialmente e sui dati alla nascita. Successivamente si valuterà con INSIEL (la società di Information and Communications Technology in house della regione FVG) la modalità per inserire i database delle coorti in Repository Regionale di Microdati. In questo modo sarà possibile per ciascuna coorte ampliare lo spettro delle informazioni sui fattori di rischio/protettivi e sugli esiti, sfruttando tutte le potenzialità del Repository. Sarà inoltre possibile georeferenziare i bambini e le donne arruolate negli studi di coorte.

3) sviluppare tecniche e modelli di analisi avanzati: avendo a che fare con un grandissimo numero di possibili variabili esplicative e con esiti misurati in tempi diversi dello sviluppo del bambino, è necessario sviluppare e gestire modelli di analisi estremamente complessi. Modelli di equazioni strutturali, modelli a classi latenti e modelli lineari generalizzati misti saranno sviluppati per valutare l'interazioni, la mediazione e il confondimento delle esposizioni ambientali (anche multiple), dei fattori socioeconomici, nutrizionali, genetici, ecc in relazione alla traiettorie dello sviluppo del bambino.

4) sviluppare la banca dati del GBD: è necessario recuperare da diverse fonti (ISTAT, registri tumori, studi epidemiologici, ecc) i dati disaggregati per regione relativi a mortalità/cause di morte e quelli utili a stimare il burden di malattia (ad esempio, prodotto interno lordo, fertilità, livelli di educazione, fattori di rischio specifici) sempre con disaggregazione regionale. Sulla base di questi dati, in collaborazione con i ricercatori di GBD, saranno sviluppati i modelli di stima regionali e le modalità di visualizzazione sullo strumento web. I dati prodotti riguarderanno tutte le regioni italiane e si prevede quindi di costituire un coordinamento nazionale con l'obiettivo di analizzare, interpretare e diffondere i risultati e le informazioni ottenute per le diverse regioni.

Il progetto avrà importanti ricadute sia scientifiche che per il sistema sanitario regionale. In particolare, la maggiore definizione dei determinanti di salute che può derivare dalle ulteriori analisi e dall'integrazione delle diverse banche dati permetterà di orientare le politiche sanitarie regionali in ambiti di grande rilevanza per la salute pubblica, quali l'inquinamento ambientale, gli stili di vita in gravidanza e in età pediatrica, la gestione di bambini con bisogni speciali. Ci si



posta certificata: [direzione.scientifica@pec.burlo.trieste.it](mailto:direzione.scientifica@pec.burlo.trieste.it)

Direttore Scientifico: prof. Fabio Barbone

Responsabile dell'Istruttoria: Liza Vecchi Brumatti

tel: 040.3785.419/356/863 - fax 040.762623

e-mail: [direzione.scientifica@burlo.trieste.it](mailto:direzione.scientifica@burlo.trieste.it)

attende inoltre un maggiore efficientamento dei servizi alla luce dell'aggiornamento dei dati epidemiologici. Il progetto avrà anche ricadute a livello nazionale, fornendo stime regionali dettagliate su mortalità e morbosità e sui potenziali fattori di rischio.

Il Direttore Scientifico

Prof. Fabio Barbone

- firmato digitalmente -

Allegati:

Ripartizione 2014 Burlo