

RiViSTA ITALIANA di MEDiCINA dell'ADOLESCENZA

Indexed in EMBASE/SCOPUS

EDITOR IN CHIEF Gabriella Pozzobon

SENIOR EDITOR IN CHIEF Vincenzo De Sanctis

Endo-Thal



AUTORI

Alessandra Bettini
Saveria Campisi
Duran Canatan
Soteroula Christou
Shahina Daar
Vincenzo De Sanctis
Eleonora Dell'Agli
Salvatore Di Maio
Ihab El-Hakim
Heba Elsedfy

Maria Concetta Galati
Giulia Gibin
Soad Al Jaouni
Shruti Kakkar
Mehran Karimi
Antonis Kattamis
Christos Kattamis
Dulani Kottahachchi
Vassilis Ladis
Arianna Lesma

Demetris Mariannis
Francesco Montorsi
Marina Picca
Giuseppe Raiola
Ashraf T. Soliman
Nada Soliman
Patrizia Tagliabue
Joan-Lluis Vives Corrons
Mohamed Yassin

ORGANO UFFICIALE

sima
SOCIETÀ ITALIANA di MEDICINA dell'ADOLESCENZA



FERRING^{IN} ENDOCRINOLOGIA



FERRING
FARMACEUTICI

Cod. ZN/2169/2019/IT



Carissimi Colleghi,

è con questo nuovo numero della RIMA che ci auguriamo, dopo la pausa estiva, di traghettarvi con rinnovato entusiasmo ed energia professionale verso gli impegni che vi attendono nella cura degli adolescenti.

Cura che raccoglie sempre nuove sfide in una società come la nostra, "liquida", dove paradossalmente i ragazzi scalpitano per comportarsi da adulti e gli adulti non sembrano più aver voglia di crescere e maturare, avviandosi a diventare "grandi" senza mai essere davvero adulti. Ed è proprio questo cambiamento della Società che ci induce ad alcune riflessioni.

Il raggiungimento dell'età adulta, che recentemente l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha considerato 25 anni, non automaticamente corrisponde al "sentirsi adulti", consapevolezza interiore sancita da eventi conseguenti spesso al raggiungimento dell'autonomia socio-economica (termine degli studi, lavoro stabile, matrimonio, nascita di un figlio). Infatti "l'età adulta interiore" sembra progressivamente spostarsi sempre più avanti, complice anche la necessità da parte dei genitori di mantenere economicamente i figli, annullando di fatto, i "riti di passaggio" che, come scriveva Carl Gustav Jung, servono a distaccare la persona dallo stadio precedente della sua esistenza e trasferire le sue energie psichiche nella fase successiva.

Quando manca il conflitto con la generazione precedente, viene meno l'avvicinarsi delle generazioni e la sostituzione dei ruoli. La dilatazione indefinita della fase di transizione da adolescenza ad età adulta, genera una cristallizzazione del ruolo di adolescente, che fa in modo che non ci sia un vero e proprio adulto ma un "adultescente". I genitori "eterni adolescenti" a loro volta diventano ostaggio dei propri figli che, di fatto, sono privati della figura dei "genitori adulti". La mancanza di una guida, genera degli adolescenti che "crescono da soli" senza dei veri riferimenti, cadendo nelle spire delle difficoltà psicologiche, di cui cronaca e statistica ci danno ampia documentazione.

Il nostro lavoro di Adolescentologi diventa pertanto sempre più cruciale e complesso, abbracciando multiple tematiche non solo mediche ma anche psicosociali.

Importante pertanto mantenere sempre un approccio olistico e trasversale con l'obiettivo di tutelare lo sviluppo psicofisico ottimale dei ragazzi nel difficile passaggio all'età adulta.

A tal proposito, Siamo liete di invitarvi ai nostri due eventi di Adolescentologia (30 novembre Spoleto, 14 dicembre Milano 2) in cui affronteremo le diverse tematiche tipiche di questa fascia di età (il programma lo troverete in allegato).

Vi aspettiamo numerosi e... Buona lettura!

Gabriella Pozzobon
Presidente SIMA

Rivista ITALIANA di MEDICINA dell'ADOLESCENZA

ORGANO UFFICIALE



SOCIETÀ ITALIANA di MEDICINA dell'ADOLESCENZA

DIRETTORE SCIENTIFICO

Gabriella Pozzobon (Milano)

SENIOR EDITOR IN CHIEF E FONDATORE DELLA RIMA

Vincenzo De Sanctis (Ferrara)

COMITATO EDITORIALE

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

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

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

STAFF EDITORIALE

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

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

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

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



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

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

È vietata la riproduzione totale o parziale, con qualsiasi mezzo, di articoli, illustrazioni e fotografie senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.
L'Editore non risponde dell'opinione espressa dagli Autori degli articoli e delle immagini da loro utilizzate.

Ai sensi della legge 675/96 è possibile in qualsiasi momento opporsi all'invio della rivista comunicando per iscritto la propria decisione a: Edizioni Scripta Manent s.n.c. Via M. Gioia, 41/A - 20124 Milano

Vol. 17 - n. 2 - 2019

Sommario

Editoriale pag. 25

Gabriella Pozzobon

Lo sviluppo mammario delle bambine e le ondate di gonadotropine dall'età neonatale alla pubertà. Seconda parte: le modalità di esordio della pubertà e il telarca transitorio pag. 27

Salvatore Di Maio

Maschi adolescenti: come proteggerli dalle infezioni sessualmente trasmesse? pag. 33

Arianna Lesma, Eleonora Dell'Agli, Giulia Gibin, Francesco Montorsi

FRONT LINE

La comunicazione medico-paziente nelle malattie croniche pag. 40

Alessandra Bettini

ESPERIENZE SUL CAMPO

La scheda sanitaria per l'adolescente (SSA): un progetto nato sul territorio di Milano per promuovere una corretta transizione delle cure primarie in età adolescenziale pag. 41

Patrizia Tagliabue, Marina Picca

Endo-Thal

Detecting Glucose Related Disturbances in Patients with Transfusion Dependent Thalassemia (TDT): From old to new concepts pag. 46

Vincenzo De Sanctis, Ashraf T. Soliman, Shahina Daar, Heba Elsedfy, Salvatore Di Maio, Mohamed Yassin, Ihab El-Hakim, Antonis Kattamis, Vassilis Ladis, Duran Canatan, Joan-Lluís Vives Corrons, Demetris Mariannis, Soteroula Christou, Mehran Karimi, Nada Soliman, Soad Al Jaouni, Dulani Kottahachchi, Shruti Kakkar, Maria Concetta Galati, Giuseppe Raiola, Saveria Campisi, Christos Kattamis

Lo sviluppo mammario delle bambine e le ondate di gonadotropine dall'età neonatale alla pubertà. Seconda parte: le modalità di esordio della pubertà e il telarca transitorio

Salvatore Di Maio

Primario Emerito dell'AORN "Santobono - Pausilipon" di Napoli.

Riassunto

La comparsa del telarca rappresenta soltanto uno dei modi di inizio della pubertà ed è definita "esordio con modalità telarca" (*thelarche pathway* o *breast-first pattern*). Altri modi sono la simultanea comparsa di mammelle e pelo pubico, "esordio sincrono" (*synchronous onset* o *simultaneous development*), oppure la comparsa del solo pelo pubico, "esordio con modalità pubarca" (*pubarche pathway* oppure *pubic hair-first pattern*). L'importanza clinica delle differenti modalità di esordio puberale deriva dal fatto che esse da un lato riflettono il precedente stato nutrizionale in infanzia e fanciullezza, dall'altro possono esprimere differenti esposizioni a ormoni endogeni oppure a interferenti endocrini dell'ambiente esterno, condizionando il futuro stato di salute. Infatti, le ragazze con "esordio modalità telarca" hanno nella storia una crescita in peso più veloce nei primi due anni di vita, più alti BMI e rapporto vita/altezza in fanciullezza, e più elevato BMI dagli 8 ai 20 anni, in altre parole l'"esordio con modalità telarca" appare innescato da un precoce accumulo di grasso. Il loro futuro stato di salute, al tempo stesso, è anche influenzato dal timing delle singole pietre miliari puberali (età allo stadio B2, età al menarca, età al picco dello *spurt* di crescita) che, se anticipato, aumenta il rischio di sovrappeso/obesità e di cancro mammario in età adulta. Esse avrebbero più elevati livelli di estrogeni rispetto a quelle con *pubarche pathway* o *pubic hair- first pattern* per cui da adulte saranno a maggior rischio di malattie estrogeno-dipendenti come il tumore alla mammella. L'"esordio con modalità pubarca", dipendente dagli androgeni cortico-surrenalici, comporterebbe una risposta più lenta ai cambiamenti neuroendocrini dell'inizio della pubertà. Ad esso è più frequentemente associata l'entità clinica del telarca transitorio recentemente descritta che compare in bambine sane dopo l'età di 8 anni, regredisce spontaneamente dallo stadio B2 a B1 e successivamente ricompare. In questa forma di telarca non c'è accelerazione della velocità di crescita staturale che invece è associata al "secondo telarca" cioè quello permanente. La successiva progressione puberale evolve nei tempi e nei modi normali. È ritenuto concordemente un fenomeno periferico, cioè indipendente dalla attivazione centrale (gonadotropino-indipendente) ma la sua natura resta al momento sconosciuta e deve rappresentare una diagnosi di esclusione.

Parole chiave: Modalità di esordio della pubertà, inizio con modalità telarca, inizio con modalità pubarca, esordio sincrono; progressione puberale; telarca transitorio.

The breast development and the waves of gonadotropins from newborn to adolescent girl. Second part: the pubertal initiation pathways and the transient thelarche

Summary

Puberty is initiated with a sustained increase in pulsatile release of gonadotropin-releasing-hormone (GnRH) and consequent waves of gonadotropins from hypothalamus, a second process of reactivation of hypothalamic-pituitary-gonadal axis after a quiescent period during childhood following the minipuberty of infancy. In females, in normal tempo of growth breast and pubic hair development does not necessarily occur at the same time or with the same rate of progression. Likewise the thelarche, the pubarche without breast development may represent true pubertal maturation associated with height growth acceleration. These physical signs are governed by two different but associated processes, the first preceding normally by 2 years the other: the adrenarche, the reactivation of adrenal androgen production and the gonadarche, the reactivation of hypothalamic – pituitary – gonadal axis. Many girls experience relative synchronous pubarche and thelarche, others begin puberty with thelarche alone (*thelarche pathway*), others begin with pubarche alone (*pubarche pathway*). The main point is that the different pathways of initial manifestation of pubertal development may reflect both precedent nutritional conditions and different exposure to endogenous hormones or to environmental endocrine – disrupting chemicals. Girls who began puberty with breast development alone were found to have more rapid weight gain during the first two years of life, higher BMI and waist circumference to height ratio during early childhood, and higher BMI during adolescence than those with earlier pubarche, then an early accumulation of fat mass is associated with thelarche pathway. Moreover, an earlier timing of puberty may have an impact on several risk factors associated with adult morbidity and mortality such as obesity. It is hypothesized that the girls who follow a thelarche pathway have higher estrogen levels and are more at risk in adult life for estrogen-related diseases, such as breast cancer, than those following a pubarche pathway. On the other hand, pubarche pathway is frequently, 50%, associated with transient thelarche, a breast development to stage B2 or larger in normal tempo of growth after 8 years of age, followed by regression to breast stage 1 and then followed by a subsequent redevelopment to B2 or larger. Transient thelarche is a gonadotropin- independent phenomenon of unknown origin, and could be an estrogenization of breast tissue by peripheral conversion of higher adrenarcheal androstenedione/DEAS levels, or by exposure to environmental endocrine-disrupting chemicals.

Key words: Pubertal initiation pathways, thelarche pathway; pubarche pathway; synchronous pathway; pubertal progression; transient thelarche.

Introduzione

Questo lavoro rappresenta la seconda parte di una riflessione sullo sviluppo mammario dall'età neonatale alla pubertà. Nella prima parte (1) è stato discusso il concetto clinico di minipubertà della bambina e i suoi possibili rapporti con il telarca prematuro dei primi due anni di vita. In questa seconda parte si analizzeranno le modalità di esordio clinico della pubertà della bambina e il nuovo concetto di telarca transitorio.

La pubertà

La pubertà rappresenta il processo di maturazione del sistema riproduttivo endocrino che termina da una parte con il raggiungimento dell'altezza e delle proporzioni corporee adulte, dall'altra con il completamento dello sviluppo degli organi genitali e il conseguimento della capacità riproduttiva. Alla base del suo inizio ci sono due processi, l'adrenarca e il gonadarca, indipendenti anche se il primo precede costantemente di circa due anni il secondo. Entrambi sono coinvolti nella aumentata secrezione di steroidi sessuali nei periodi peri-puberale e puberale. L'adrenarca, letteralmente inizio della produzione di androgeni da parte della corteccia surrenale, è caratterizzato dall'aumento della secrezione degli androgeni surrenalici, in particolare del deidroepiandrosterone solfato (DEA-S); il gonadarca, inizio del completamento dello sviluppo gonadico avviato in età prenatale e continuato in minipubertà, è contrassegnato dalla produzione, tra gli altri, di estradiolo nella femmina e di testosterone nel maschio, ed è espressione della riattivazione pulsatile dell'asse ipotalamo – ipofisi – gonade. Accanto alla produzione ormonale c'è la progressiva maturazione strutturale delle gonadi. Anche l'adrenarca rappresenta una riattivazione, in quanto la corteccia surrenale con la sua zona fetale, che regredisce nel corso dei primi mesi post-natali, ha già prodotto durante la gravidanza grandi quantità di DEA-S, fondamentale substrato per la sintesi placentare di estrogeni. All'inizio della terza infanzia si sviluppa la zona reticolare che, in risposta allo stimolo dell'ACTH, ha la

capacità di sintetizzare i 17-chetosteroidi, principalmente DEA-S, ma non il cortisolo. I livelli di DEA-S aumentano gradualmente dalla fanciullezza all'età adulta, contrariamente alla cortisolemia e alla sua risposta all'ACTH che non cambiano in questo periodo di tempo. La ghiandola surrenale produce più del 90% del DEA-S nel bambino e nella donna adulta, e più del 70% nell'uomo adulto, mentre essa produce il 50% del testosterone nella donna e meno del 10% del testosterone nell'uomo (2).

L'inizio unilaterale dello sviluppo mammario

Nell'ambito del normale tempo di crescita, cioè dopo l'età di otto anni e entro l'età di 13 anni, motivo di preoccupazione può essere l'inizio unilaterale dello sviluppo mammario. Esso consiste in una transitoria discordanza temporale tra la comparsa delle due mammelle; rappresenta una variante normale se la discrepanza si risolve entro sei mesi, mentre, se persiste per due anni prima che diventi palpabile il bottone contro-laterale, c'è il rischio di una permanente asimmetria tra le due mammelle nella vita adulta (3).

Le tre varianti della modalità di inizio della pubertà

È ben noto che l'età di inizio (*timing*) della pubertà regola la durata del processo di maturazione dallo stadio B2 al menarca (4), essendo la durata tanto più lunga quanto più bassa è l'età di inizio. Nello studio di *German, et al.* (5), per raggiungere lo stadio B5 dal B2, le bambine con esordio anticipato, prima dell'età di 9,4 anni, impiegano mediamente un anno in più di quelle con inizio dopo l'età di 10,5 anni, e la differenza tra le età medie dei due gruppi alle diverse pietre miliari progressivamente si riduce: è di 2 anni allo stadio B2, 1,4 anni al menarca e soltanto un anno al raggiungimento dello stadio B5. È importante ricordare che la comparsa del telarca rappresenta soltanto uno dei modi di inizio della pubertà ed è definita "esordio con modalità telarca", in letteratura inglese *thelarche pathway* (6) o *breast-first pattern* (7). Essa può anche esordire con la simultanea comparsa di mammelle e pelo pubico, detto "esordio sincrono", *synchronous onset* o *simultaneous development*, oppure con la comparsa del solo pelo pubi-

Tabella 1.

Prevalenza in vari studi delle diverse modalità di esordio della pubertà e metodi usati.

Autori, anno pubblicazione (referenza)	Esordio sincrono, %	Esordio con telarca, %	Esordio con pubarca, %	Metodo di indagine
<i>Reynolds e Wine</i> , 1948 (9)	14,2%	50%	35,8%	Esame obiettivo
<i>Marshall e Tanner</i> , 1969 (12)	23	61	16	Esame di fotografie
<i>Taranger, et al.</i> , 1976 (13)	47	45	8	Esami obiettivo e di fotografie, concordanti
<i>Largo e Prader</i> , 1983 (11)	29	18	53	Esame obiettivo
<i>Schubert, et al.</i> , 2005 (17)	67	14	19	Esame obiettivo
<i>Biro, et al.</i> , 2008 (6)	43	38,4	18,6	Esame obiettivo
<i>Christensen, et al.</i> , 2010 (14)	46,3	42,1	11,6	Autovalutazione
<i>Wan, et al.</i> , 2012 (15)	54,6	22,7	22,7	Autovalutazione

Tabella 2.

Età medie al raggiungimento di tre pietre miliari secondo metodi diversi di metà secolo scorso. La concordanza c'è soltanto per l'età al menarca.

Metodo	Intervista a distanza di anni	Anamnesi contestuale all'esame obiettivo
	<i>Kinsey, et al., 1953 (8)</i>	<i>Reynolds e Wine, 1948 (9)</i>
Comparsa peluria pubica	12,3	11
Inizio sviluppo mammella	12,5	10,8
Menarca	13,1	12,9

co, "esordio con modalità pubarca", *pubarche pathway* (6) o *pubic hair-first pattern* (7).

La prevalenza di tali modalità varia nei diversi studi soprattutto per differenze metodologiche (Tabella 1 e 2).

Già a metà del secolo scorso fu evidenziata l'importanza del metodo usato per definire l'età di esordio dei vari segni puberali, rilevando la significativa discordanza tra l'età stabilita mediante anamnesi contestuale all'esame obiettivo e quella mediante intervista a anni di distanza (8, 9) (Tabella 2). Soltanto per l'età al menarca c'era concordanza qualunque fosse stato il metodo usato, e la riproducibilità dell'età al menarca, nel ricordo di donne di età variabile da 25 a 73 anni alla seconda intervista a distanza di 8 anni dalla prima, è stata recentemente confermata dallo "Studio Tromsø" in Norvegia (10).

La discordanza tra lo studio su bambine svizzere di Largo e Prader (11), nelle quali prevaleva l'esordio con modalità pubarca che mediamente precedeva il telarca di 0,5 anni, e quello di Marshall e Tanner (12) su bambine inglesi, le quali esordivano prevalentemente con il telarca, fu attribuita dagli stessi autori inglesi al loro metodo che prevedeva l'esame di fotografie cui aveva potuto sfuggire una peluria iniziale. In altri lavori è stato usato un questionario compilato dalle ragazzine e dalle madri e basato su una autovalutazione (6, 13-15).

È evidente che l'esame obiettivo ad intervalli regolari sia senz'altro più accurato, come nel classico studio di Largo e Prader (11), ma ha anche esso dei limiti in quanto penalizza la numerosità, che resta dell'ordine di poche centinaia di casi, di gran lunga inferiore a quella raggiungibile con la somministrazione, anche per posta, di questionari, e con il rischio di una scarsa rappresentatività della popolazione generale del campione selezionato.

Altro punto critico è l'intervallo scelto tra i controlli sequenziali, variabile da 3 mesi a un anno e che condiziona fortemente la definizione di sincronismo o simultaneità dei due fenomeni. Per esempio, nello studio di Susman, et al. (7) era definito "esordio asincrono" una differenza superiore a 4 mesi tra B2 e PH2, intervallo mal definibile in studi che prevedono controlli ad intervalli maggiori. Comunque, Malina, et al. (16), mediante l'analisi di molti studi sia europei che nordamericani, hanno concluso che il segno d'esordio prevalente della pubertà sia il telarca che precede mediamente il pubarca di 0,5 anni.

L'importanza clinica delle differenti modalità di esordio puberale deriva dal fatto che esse possono da un lato riflettere il prece-

dente stato nutrizionale in infanzia e fanciullezza (15), dall'altro esprimere differenti esposizioni o a ormoni endogeni oppure a interferenti endocrini dell'ambiente esterno. Infatti le ragazze "con esordio modalità telarca" hanno avuto una crescita in peso più veloce nei primi due

anni di vita, più alti BMI e rapporto vita/altezza in fanciullezza, e più elevato BMI dagli 8 ai 20 anni, in altre parole l'esordio con telarca appare innescato da un precoce accumulo di grasso (17). Il loro futuro stato di salute, al tempo stesso, è influenzato dal timing delle singole pietre miliari puberali (età allo stadio B2, età al menarca, età al picco dello *sput* di crescita) che condiziona il rischio di sovrappeso/obesità e di cancro mammario in età adulta (14, 18-20).

Le ragazze con "esordio con modalità telarca" avrebbero più elevati livelli di estrogeni rispetto a quelle con *pubarche pathway* o *pubic hair-first pattern* per cui da adulte saranno a maggior rischio di malattie estrogeno-dipendenti come il tumore alla mammella. L'"esordio con modalità pubarca", dipendente dagli ormoni cortico-surrenali, comporterebbe una risposta più lenta ai cambiamenti neuroendocrini dell'inizio della pubertà (7).

Infine, progredendo la pubertà, lo sviluppo delle mammelle e quello della peluria pubica tendono progressivamente a diventare sincroni, in quanto, se lo stadio B2 precede di 5 mesi lo stadio PH2, allo stadio 3 la differenza media tra i due fenomeni è ridotta a 2,2 mesi per annullarsi agli stadi 4 e 5 (7).

Anticipi dell'età di raggiungimento delle pietre miliari della pubertà

L'età al menarca è andata progressivamente abbassandosi, in Italia come negli altri paesi industrializzati, fino a circa la metà del secolo scorso: lo studio europeo "The EPIC Study" (21), ad esempio, ha dimostrato per le donne italiane che, dal lustro 1920-1924 a quello 1960-1964, l'età media al menarca si è abbassata da 13 a 12 anni. Nei decenni successivi e fino agli inizi del nuovo secolo l'età al menarca è rimasta tendenzialmente stabile, con età media \pm DS di $12,4 \pm 1,3$ anni nel primo decennio di questo secolo (22, 23).

Negli Stati Uniti, mentre in ragazze e ragazzi bianchi non ispanici, relativamente al periodo 1966 - 1994, non veniva trovata una convincente evidenza di una tendenza verso una maturazione anticipata (24), alla fine degli anni '90 uno studio su oltre 17000 ragazze dimostrò un netto abbassamento dell'età di inizio della pubertà (25).

Di particolare interesse fu che il netto anticipo dell'età di inizio puberale al di sotto dei classici 8 anni per molte ragazze era associato ad una stabilità dell'età al menarca intorno all'età di 13 anni, come acquisito nei 50 anni precedenti. Questa osservazio-

ne, che interessava anche le ragazze di colore, metteva in discussione i criteri classici di diagnosi di precocità sessuale, e la conseguenza fu la raccomandazione da parte della *Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society* (26) di mettere in atto una valutazione completa della bambina solo se l'inizio della pubertà fosse avvenuta prima di sette anni per le ragazze bianche e di 6 anni per le afro-americane.

Questa raccomandazione fu accolta con riserva per motivi sostanzialmente di natura metodologica: mentre non era chiaro l'impatto che nello studio avesse avuto l'obesità sulla definizione di stadio B2 di Tanner, e l'analisi del secular trend era stato fatto paragonando dati di studi eseguiti in epoche diverse e da ricercatori diversi, c'era il timore che la proposta di riduzione dell'età limite a 7 anni per definire precoce l'inizio della pubertà potesse comportare il rischio di non diagnosticare condizioni patologiche.

In Europa, la riduzione dell'età di esordio puberale fu confermata soltanto nel primo decennio del nuovo secolo in una coorte di bambine danesi confrontata nel 2006 con una del 1991 (27). Infatti, mentre fino agli anni '90 era difficile dimostrare questo fenomeno (28), nelle bambine danesi fu evidenziato che l'età media dello stadio B2 era 10,88 anni nella coorte del 1991 e 9,86 anni in quella del 2006, mentre l'età al menarca era rispettivamente 13,42 anni e 13,13 anni; pertanto l'età al menarca risultava abbassata soltanto di pochi mesi mentre l'età allo stadio B2 si era abbassata di 1 anno.

Questo studio, metodologicamente valido perché basato su dati raccolti a distanza di 15 anni nella stessa regione da uno stesso gruppo di ricercatori (27), confermava l'aumento della durata del processo di maturazione puberale.

L'anticipo dell'età d'esordio ma con stabilità dell'età al menarca era confermato anche in Italia. In Regione Lombardia, *Russo, et al.* (29) dimostrarono un inizio più precoce del telarca e del pubarca rispetto ai tempi classici di *Marshall e Tanner*, mentre l'età al menarca non era diversa dalla generazione precedente; simili risultati erano ottenuti in Regione Campania, in ragazze della provincia di Napoli e Caserta, nelle quali l'età media al menarca di 11,8 anni non si discostava dall'età media del menarca materno, confermando una stabilità in un periodo di almeno 20-30 anni (30).

L'abbassamento del tempo di inizio della pubertà determina un aumento delle richieste di consulti per sospetta pubertà precoce nella pratica clinica (31), mentre a livello diagnostico-terapeutico richiede una interpretazione fisiopatologica che ancora manca. I fattori genetici giocano un ruolo fondamentale nel *timing* puberale (32), tuttavia il rapido abbassamento dell'età di esordio della pubertà nel corso di pochi decenni suggerisce fortemente la presenza di fattori ambientali.

Tra essi l'obesità ha ricevuto una speciale attenzione (33-35), con produzione di prove di un suo attivo ruolo proprio sull'esordio mentre riguardo agli effetti sull'età al menarca i dati sono meno robusti. Va notato che l'"ambiente interno" endocrino, oltre a poter essere stato influenzato da fattori nutrizionali in età fetale e

post-natale e da variazioni nella attività fisica, può essere stato esposto a interferenti endocrini (36-38).

In verità, mentre per alcuni casi di telarca prematuro ci sono prove dell'azione di interferenti endocrini, dimostrata da una maggiore "bioattività estrogeno-simile" nel siero dei soggetti affetti (39), meno ben definite sono le conoscenze sull'impatto degli interferenti endocrini sul "tempo di crescita". Comunque le prima citate due coorti danesi (27) non differivano né per i livelli serici delle gonadotropine né per il BMI, mentre i livelli di estradiolo (E2) nella fascia d'età 8-10 anni erano più bassi nelle ragazze della coorte del 2006 nonostante esse presentassero il telarca ad una età più bassa che in quelle della coorte del 1991.

Questo fenomeno indica chiaramente un effetto estrogeno-simile senza una attivazione centrale. Un'ipotesi è che si tratti di un effetto di interferenti endocrini (40), che forse agiscono sugli adipociti o su altri tessuti sensibili a essi. Recentemente questa ipotesi è stata suffragata dalla dimostrazione di un'associazione tra anticipo puberale e sostanze contenute in prodotti per l'igiene e la cura del corpo in soggetti esposti in età prenatale oppure peripuberale ad essi (36).

In particolare, un pubarca anticipato era associato nei casi di esposizione prenatale a mono-etil-ftalato (MEP), mentre un anticipo del menarca era osservato nei casi di esposizione a triclosan e a 2-4 dicloro-fenolo. Un anticipo del pubarca e del menarca era associato ad esposizione peripuberale a propil-parabeni. Va anche detto circa l'esposizione peripuberale che non necessariamente c'è un nesso di causalità e che la eliminazione nelle urine di tali sostanze potrebbe rappresentare soltanto un uso di creme per il corpo da parte di bambine maturate anticipatamente.

Il telarca transitorio, una falsa partenza

Negli anni recenti molto importante è stata la descrizione, nell'ambito del normale tempo di crescita, di un telarca non dipendente da una riattivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio (41). Si tratta del telarca transitorio che non va confuso con il telarca reversibile, nella maggioranza dei casi prematuro e di cui le forme meglio note sono quelle secondarie a grave ipotiroidismo primario (27, 42-44), e quelle causate da interferenti endocrini (45): la terapia sostitutiva con tiroxina nel primo caso, l'allontanamento dai contaminanti ambientali nel secondo, determinano la regressione del telarca. Invece, il recente concetto clinico di telarca transitorio (41) è fondato sulla comparsa dopo l'età di 8 anni in bambine sane di un bottone mammario, unilaterale o bilaterale, che regredisce spontaneamente allo stadio B1 e successivamente ricompare; non è associato a accelerazione della velocità di crescita staturale che è più bassa di quella associata al "secondo telarca" cioè quello permanente.

Descritto nel 12% della coorte studiata in Danimarca, è associato più frequentemente al "pubarche pathway" di inizio della pubertà,

cioè nel 50% circa dei casi contro il 15,4% dei casi con regolare progressione. Esso non influisce sulla successiva progressione puberale perché il telarca permanente compare dopo 1 – 4 anni e la pubertà evolve secondo tempi e modi regolari (41). Confermato anche da autori francesi (46), è ritenuto concordemente un fenomeno periferico, cioè indipendente dalla attivazione centrale (gonadotropino-indipendente), ma la sua natura resta al momento sconosciuta, e deve rappresentare una diagnosi di esclusione.

Conclusioni

È un fatto che molti casi di telarca anticipato possano essere gonadotropino-indipendenti, in altre parole non rappresentare l'effetto di nuove fisiologiche ondate di secrezione puberale di gonadotropine. Se l'anticipo del telarca fosse secondario ad attivazione centrale, ci si aspetterebbe in questi casi un simile trend degli ormoni, fenomeno invece non osservato. Pertanto, c'è evidenza che l'età della terza ondata di gonadotropine e di steroidi sessuali, responsabile del "secondo telarca", non sia cambiata (27) mentre il numero sempre maggiore di bambine con esordio anticipato possa rappresentare un gruppo con un telarca gonadotropino-indipendente non distinguibile sul piano clinico dal telarca vero. Sono necessari ulteriori studi perché, in base alle prove attuali, non è possibile stabilire i livelli di rischio individuale né i livelli di sicurezza di esposizione dei diversi interferenti endocrini (47).

Bibliografia

- Di Maio S. Lo sviluppo mammario delle bambine e le ondate di gonadotropine dall'età neonatale alla pubertà: parte prima, la minipubertà e il telarca prematuro dei primi due anni. *Riv Ital Med Adolesc.* 2019 (in corso di pubblicazione).
- de Peretti E, Forest MG. Pattern of plasma dehydroepiandrosterone sulfate levels in humans from birth to adulthood: evidence for testicular production. *J Clin Endocrinol Metab.* 1978; 47:572-577.
- Rosenfield RL, Cook DW, Rodovick S. Normal Variations in Pubertal Development. *Puberty and its disorders in the female.* in: Sperling MA. *Pediatric Endocrinology, fourth edition.* Elsevier, Philadelphia. 2014, p. 603.
- Martí-Henneberg C, Vizmanos B. The duration of puberty in girls is related to timing of its onset. *J Pediatr.* 1997; 131:618-621.
- German A, Shmoish M, Belsky J, et al. Outcomes of pubertal development in girl as a function of pubertal onset age. *Eur J Endocrinol.* 2018; 179:279-285.
- Biro FM, Huang B, Daniels SR, Lucky AW. Pubarche as well as thelarche may be a marker for the onset of puberty. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2008; 21:323-328.
- Susman EJ, Houts RM, Steinberg L, et al. Longitudinal development of secondary characteristics in girls and boys between ages 9 ½ and 15 ½ years. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010; 164:166-173.
- Kinsey AC, Pomeroy WB, Martin CE, et al. *Sexual behavior in human female.* Indiana University Press, WB Saunders Company, Bloomington and Indianapolis. 1953.
- Reynolds EL, Wines JV. Individual differences in physical changes associated with adolescence in girls. *Am J Dis Child.* 1948; 75:329-350.
- Lundblad MW, Jacobsen BK. The reproducibility of self-reported age at menarche: the Tromsø study. *BMC Women's Health.* 2017; 17:62.
- Largo RH, Prader A. Pubertal development in Swiss girls. *Helv Paediatr Acta.* 1983; 38:229-243.
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in patterns of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969; 44:291-303.
- Taranger J, Engström I, Lichtenstein H, et al. VI. Somatic pubertal development. *Acta Paediatr Scand. Suppl* 1976; 258:121-135.
- Christensen KY, Maisonet M, Rubin C, et al. Pubertal pathways in girls enrolled in a contemporary British cohort. *J Adolesc Health.* 2010; 47:282-289.
- Wan W, Deng X, Archer KJ, et al. Pubertal pathways and the relationship to anthropometric changes in childhood: the Fels longitudinal study. *Open J Pediatr.* 2012.
- Malina RM, Bouchard C, Bar-Or O. *Growth, maturation, and physical activity. Second edition. Chapter 16: timing and sequence of changes during adolescence.* Human Kinetics, USA. 2004, p. 311.
- Schubert CM, Chumlea WC, Kulin EE, et al. Concordant and discordant sexual maturation among US children in relation to body weight and BMI. *J Adolesc Health.* 2005; 37:356-362.
- Biro FM, Lucky AW, Simbarti LA, et al. Pubertal maturation in girls and relationship to anthropometric changes: pathways through puberty. *J Pediatr.* 2003; 142:643-646.
- Garn SM, LaVelle M, Rosenberg KR, et al. Maturation timing as a factor in female fatness and obesity. *Am J Clin Nutr.* 1986; 43:879-883.
- Sherman B, Wallace R, Bean J, et al. Relationship of body weight to menarcheal and menopausal age: implications for breast cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981; 52:488-493.
- Onland-Moret NC, Peeters PHM, van Gils CH, et al. Age at menarche in relation to adult height. *The EPIC Study. Am J Epidemiol.* 2005; 162:623-632.
- Rigon F, Bianchin L, Bemasconi S, et al. Update on age at menarche in Italy: toward the leveling off of the secular trend. *J Adolesc Health.* 2010; 46:238-244.
- De Sanctis V, Bemasconi S, Bianchin L, et al. Onset of menstrual cycle and menses features among secondary school girls in Italy: a questionnaire study on 3,783 students. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014; 18(suppl 1):S84-S92.
- Sun SS, Schubert CM, Liang R, et al. Is sexual maturity occurring earlier among U.S. children? *J Adolesc Health.* 2005; 37:345-355.
- Herman-Ghiddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from Pediatric Research in office setting network. *Pediatrics.* 1997; 99:505-512.
- Kaplowitz PB, Oberfield SE and The Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. *Pediatrics.* 1999; 104:936-941.
- Akslaegde L, Sørensen K, Petersen JH, et al. Recent decline in age at breast development: the Copenhagen Puberty Study. *Pediatrics.* 2009; 123:e932-e939.

28. Mul D, Fredriks AM, van Buuren S, et al. Pubertal development in The Netherlands 1965-1997. *Pediatr Res.* 2001; 50:479-486.
29. Russo G, Brambilla P, Della Beffa F, et al. Early onset of puberty in young girls: an Italian cross-sectional study. *J Endocrinol Invest.* 2012; 35:804-808.
30. Gasparini N, Di Maio S, Greco L. I tempi della pubertà spontanea nelle femmine: uno studio campano. *Quaderni ACP.* 2005; 12:85-86.
31. Sørensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, et al. Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. *Horm Res Paediatr.* 2012; 77:137-145.
32. Elks CE, Perry JR, Sulem P, et al. Thirty new loci for age at menarche identified by a meta-analysis of genome-wide-association studies. *Nat Genet.* 2010; 42:1077-1085.
33. Jasik CB, Lustig RH. Adolescent obesity and puberty: the "perfect storm". *Ann NY Acad Sci.* 2008; 1135:265-279.
34. Kaplowitz PB. Link between body fat and the timing of puberty. *Pediatrics.* 2008; 121(suppl 3):S208-S217.
35. Rosenfield RL, Lipton RB, Drum ML. Thelarche, pubarche, and menarche attainment in girls with normal and elevated body mass index. *Pediatrics.* 2009; 123:84-88.
36. Harley KG, Berger KP, Kogut K, et al. Association of phthalates, parabens and phenols found in personal care products with pubertal timing in girls and boys. *Hum Reprod.* 2019; 34:109-117.
37. Parent AS, Teilmann G, Juul A, et al. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev.* 2003; 24:668-693.
38. Wolff MS, Teitelbaum SL, Pinney SM, et al. Investigation of relationships between urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, and phenols and pubertal stages in girls. *Environ Health Perspect.* 2010; 118:1039-1046.
39. Paris F, Gaspari L, Servant N, et al. Increased serum estrogenic bioactivity in girls with premature thelarche: a marker of environmental pollutant exposure? *Gynecol Endocrinol.* 2013; 29:788-792.
40. Mouritsen A, Aksglaede L, Sørensen K, et al. Hypothesis: exposure to endocrine-disrupting chemicals may interfere with timing of puberty. *Int J Androl.* 2010; 33:346-359.
41. Lindhardt Johansen M, Hagen CP, Mieritz MG, et al. Pubertal progression and reproductive hormones in healthy girls with transient thelarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102:1001-1008.
42. Van Wyk JJ, Grumbach MM. Syndrome of precocious menstruation and galactorrhea in juvenile hypothyroidism: an example of hormonal overlap in pituitary feedback. *J Pediatr.* 1960; 57:416-435.
43. Cabrera SM, DiMeglio LA, Eugster EA. Incidence and characteristic of pseudoprecocious puberty because of severe primary hypothyroidism. *J Pediatr.* 2013; 162:637-639.
44. Niedziela M, Korman E. Severe hypothyroidism due to autoimmune atropi thyroiditis – predicted target height and a plausible mechanism for sexual precocity. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001; 14:901-907.
45. Alves C, Flores LC, Cerqueira TS, et al. Environmental exposure to endocrine disruptors with estrogenic activity and the association with pubertal disorders in children. *Cad Saúde Publica.* 2007; 23:1005-1014.
46. Rodrigue D, Duranteau L, Bougneres P. La "thelarche" de la grande enfance: une nouvelle entité à distinguer des pubertés précoces centrales. *PCED.* 2017; 08:16-19.
47. Meeker JD. Exposure to environmental Endocrine Disruptors Chemicals and children development. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012; 166:E1-E7.

Ringraziamenti

L'Autore ringrazia il Dr. Vincenzo De Sanctis per la lettura critica del testo ed i preziosi suggerimenti durante la stesura del lavoro.

Corrispondenza:

Salvatore Di Maio

Primario Emerito dell'AORN "Santobono - Pausilipon" di Napoli.

Via degli Aranci, 59 - 80067 Sorrento

Tel. 081 8785552

Mobile:3398188758

e-mail: dimaiosalvatore@tin.it

Maschi adolescenti: come proteggerli dalle infezioni sessualmente trasmesse?

Arianna Lesma, Eleonora Dell'Agli, Giulia Gibin, Francesco Montorsi

IRCCS San Raffaele, Reparto di Urologia, Milano.

RIASSUNTO

L'incidenza delle infezioni sessualmente trasmesse (IST) è in aumento nel nostro Paese, in particolar modo tra gli adolescenti. Questo è dovuto all'abbassamento dell'età del primo rapporto sessuale (nel 2017: 2% <14 anni di età, 13% tra 14 e 16 anni, 40% tra 17 e 20 anni, 22.7% tra 20 e 25 anni), al non costante utilizzo del preservativo e ai rapporti con più partner etero/omo-sessuali. Per contenere la diffusione delle IST ci sono 3 aspetti fondamentali da affrontare. Innanzitutto, una corretta educazione sessuale, che dovrebbe essere promossa nelle scuole, dal medico curante a livello ambulatoriale o tramite campagne informative. Di eguale importanza è l'adozione di misure preventive, quali: il preservativo, che assume un ruolo chiave nella riduzione delle IST in quanto costituisce l'unico metodo barriera in grado di ridurre l'acquisizione, e dunque la trasmissione, dei patogeni coinvolti e la vaccinazione, quando disponibile (ad esempio per HPV). Non di meno, è necessario un precoce riconoscimento dei sintomi con immediate diagnosi e terapia.

Parole chiave: *Infezioni sessualmente trasmesse, adolescenti, prevenzione.*

Male teenagers: how to protect them from sexually transmitted infections?

SUMMARY

The number of sexually transmitted diseases (STDs) reported in our country is currently growing. Teenagers appear to be particularly affected by this phenomenon due to the lowering of the age at which the first sexual intercourse takes place (2017 data: 2% <14 years old, 13% between 14 and 16 years old, 40% between 17 and 20 years old, 22.7% between 20 and 25 years old), as well as to the inconsistent use of condoms and to the increasing tendency of having sexual relationship with more than one hetero/homo-sexual partner.

Three crucial aspects need to be addressed in order to contain the spread of STDs. Firstly, teenagers should receive a proper sexual education at school, from their family doctors and through educational campaigns. Secondly, an increase in the use of preventive measures would help to reduce the risk of contraction, and therefore also the transmission, of STDs: condom, which acts as a barrier, and vaccines, when available (i.e. HPV), would help to prevent the contraction of such diseases. Lastly, recognising quickly the symptoms related to STDs and taking early diagnosis, is not of minor relevance.

Key words: *Sexually transmitted infections, teenagers, prevention.*

Introduzione

Le Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST) sono causate da patogeni acquisiti per contatto diretto con liquidi organici infetti (sperma, secrezioni vaginali, sangue, saliva) durante un rapporto sessuale con penetrazione (vaginale, anale) o orale. Le principali manifestazioni cliniche sono a livello dei genitali esterni.

L'incidenza delle IST è aumentata negli ultimi 10 anni, soprattutto nei giovani adulti in cui l'età del primo rapporto sessuale si sta

progressivamente riducendo e in cui spesso non vengono adottate misure precauzionali: l'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) stima infatti che ogni anno 1 adolescente su 20 contragga una IST (1, 2) (**Figura 1**).

In questo articolo tratteremo le IST con frequenza in aumento. Per esigenze editoriali non saranno trattate HIV, HBV, HCV, Herpes genitale.

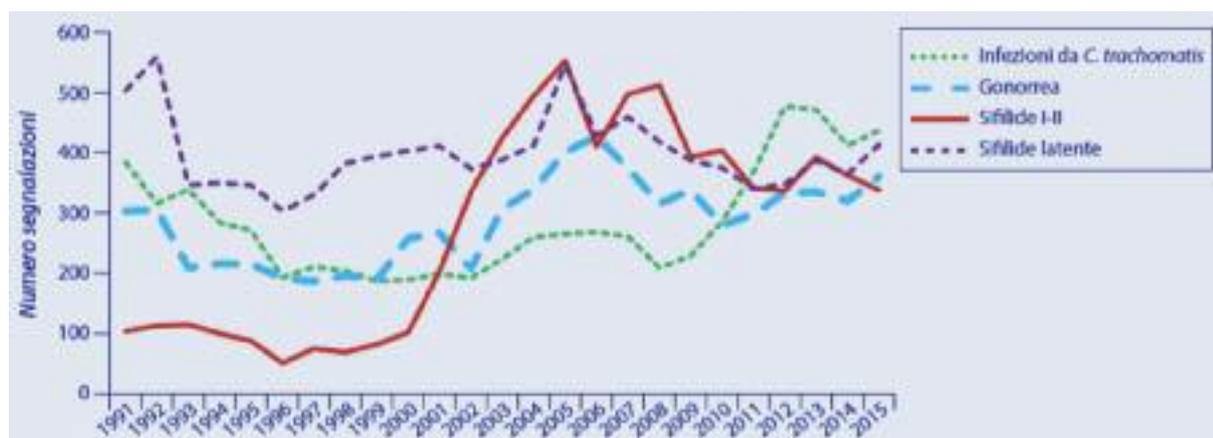


Figura 1. Andamento delle segnalazioni delle principali IST batteriche secondo il sistema di sorveglianza sentinella delle IST basato su centri clinici 1991-2015 (Fonte: Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità, 2015).

Educazione sessuale

Dovrebbe essere fornita a tutti gli adolescenti al fine di renderli più consapevoli sui rischi legati alle IST. Ogni ambiente frequentato quotidianamente dai ragazzi può essere fonte di educazione, a partire da quello scolastico con attività tematiche promosse dagli insegnanti in collaborazione con specialisti sanitari. Altra figura chiave è il medico di famiglia che deve ricordare l'importanza del preservativo. Inoltre, sono disponibili anche piattaforme online, tra cui quella dell'Istituto Superiore di Sanità, con cui l'adolescente si può interfacciare autonomamente (www.educazionedigitale.it/saluteriproduttiva/).

Prevenzione primaria

Preservativo

È lo strumento di prevenzione più importante per via della sua azione di barriera che impedisce il passaggio delle IST tra i partner. Ciò nonostante, il suo utilizzo si sta progressivamente riducendo in quanto è diffusa la convinzione che serva esclusivamente a scopo contraccettivo e non protettivo.

Per promuovere la consapevolezza di una corretta sessualità, la regione Toscana ha proposto di dare gratuitamente i preservativi a tutti gli adolescenti, non solo per ridurre l'incidenza di gravidanze indesiderate ma soprattutto per contrastare le IST.

Vaccinazione

Nell'ambito delle IST è disponibile la vaccinazione per l'infezione da HPV. La prevenzione primaria, raccomandata ma non obbligatoria, rappresenta la principale arma contro l'infezione da HPV. Ad oggi, in Italia, la vaccinazione contro HPV è estesa ad entrambi i sessi che abbiano compiuto il dodicesimo anno di vita a par-

tire dai nati del 2006 (fino ai 18 anni la vaccinazione è gratuita). L'obiettivo del Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019 è quello di raggiungere l'immunizzazione degli adolescenti, garantendo un'immunità di gregge contro quelle che sono le patologie HPV correlate (Tabella 1).

La vaccinazione è indicata nelle donne fino al 49esimo di età e negli uomini fino al 26esimo anno di età, prestando particolare attenzione ai soggetti ad alto rischio, in particolare gli omosessuali.

I vaccini disponibili sono:

- **Bivalente** (Cervarix): contro i sierotipi HPV 16, 18. Può essere somministrato in due dosi nella fascia d'età tra i 9 e i 14 anni o in tre dosi nei soggetti con età >15 anni.
- **Quadrivalente** (Gardasil): contro i sierotipi HPV 16, 18, 6, 11. Può essere somministrato in due dosi nella fascia d'età tra i 9 e i 14 anni o in singola dose nei soggetti con età >14 anni.
- **Nonavalente** (Gardasil): contro HPV 16, 18, 6, 11, 31, 33, 45, 52, 58.

Rappresenta il vaccino più vantaggioso, nonostante il costo. Può essere somministrato in due dosi nella fascia d'età tra i 9 e i 14 anni o in singola dose nei soggetti con età >14 anni. Coprendo più sierotipi di HPV si avrà una riduzione dell'incidenza tumorale.

Attualmente non c'è indicazione al richiamo, il vaccino sembra durare almeno 10 anni. Le controindicazioni alla vaccinazione sono la gravidanza e allergie alle componenti del vaccino (Tabella 2).

Diagnosi precoce

È fondamentale nel trattamento delle IST, pertanto evidenziamo quali siano le caratteristiche cliniche tipiche di ogni IST e le

Tabella 1.

Calendario vaccinale del Piano Nazionale di Prevenzione vaccinale 2017-2019.

Vaccino	0-11 mesi	12-23 mesi	24-35 mesi	36-59 mesi	60-71 mesi	72-109 mesi	110-129 mesi	130-149 mesi	150-169 mesi	170-189 mesi	19-49 anni	50-64 anni	≥ 65 anni	Indicazioni ed altre note	
DTPa**	DTPa	DTPa				DTPa		DTPa***						1 dose DTPa*** ogni 10 anni	(1)
IPV	IPV	IPV				IPV		IPV							
Epatite B	Ep5-EpV	Ep B	Ep B			Ep B									(2)
Ha	Ha	Ha				Ha									(3)
Pneumococco	PCV*	PCV				PCV							PCV-PPSV		(4)**
MPRV							MPRV	MPRV							(5)A
MPV							MPV MPV + V	MPV MPV + V							(5)****
Varicella							MPV MPV + V	MPV MPV + V							(6)C
Meningococco C							Men C†		Men ACWY conjugato						(7)
Meningococco B†		Men B	Men B				Men B								
HPV														HPV** 2+2 dose (in francese è già approvato)	(8)
Influenza													1 dose all'anno		(9)**
Herpes Zoster													1 dose†		(10)
Rotavirus														ROTAVIRUS (due o tre dosi a seconda del tipo di vaccino)	
Epatite A															(11)

Tabella 2.

Frequenze delle principali reazioni avverse che si sviluppano entro 5 giorni dalla somministrazione del vaccino HPV.

HPV BIVALENTE	
Dolore nel sito di iniezione	78%
Stanchezza	33%
Cefalea	30%
Rossore	30%
Mialgia	28%
Gonfiore	26%
Disordini gastrointestinali	13%
Altre	< 5%
HPV QUADRIVALENTE	
Cefalea	26%
Disordini gastrointestinali	17%
Febbre	13%
Dolore nel sito di iniezione	5.7%
Rossore	5.7%
Gonfiore	5.7%
Altre	< 5%

migliori indagini diagnostiche da svolgere. Per quanto riguarda il trattamento farmacologico, rimandiamo il lettore ai testi di riferimento. In questa sede vogliamo comunque ricordare che non è sufficiente trattare soltanto il paziente in esame ma anche il/la partner, che può aver contratto la stessa infezione. La terapia di entrambi è utile per evitare un effetto "ping-pong": se non venisse trattato anche il/la partner, questo/a potrebbe ritrasmettere l'infezione.

Chlamydia trachomatis



Figura 2. Uretrite da *Chlamydia trachomatis*: le secrezioni uretrali sono limpide e chiare.

L'infezione causata da *Chlamydia trachomatis* è l'IST batterica più frequente nel mondo. Si stima che la prevalenza dell'infezione tra gli adolescenti italiani sessualmente attivi (15-19 anni) sia dell'8.2%, soprattutto tra coloro che non utilizzano regolarmente il preservativo o tra chi ha rapporti sessuali con più di un partner (3).

Presentazione clinica

L'infezione da *Chlamydia trachomatis* è asintomatica del 70% delle femmine e nel 50% dei maschi. L'asintomaticità dell'infezione nella maggior parte dei casi impedisce di fare una diagnosi precoce. Quando sintomatica, l'infezione si manifesta dopo un periodo di incubazione di 7-14 giorni.

Le tipiche manifestazioni dell'infezione sintomatica nel sesso maschile sono (4) :

- Uretrite con secrezioni chiare e poco abbondanti: l'aspetto delle secrezioni è fondamentale per distinguere l'uretrite da Chlamydia dall'uretrite da Gonorrea, che presenta invece secrezioni abbondanti e francamente purulente;
- Disuria;
- Proctite negli omosessuali.

L'infezione può complicarsi con epididimite: questa va sospettata in caso di insorgenza graduale di dolore scrotale unilaterale, gonfiore e talvolta febbre (5) (Figura 2).

Diagnosi

L'infezione da Chlamydia va sospettata dopo una corretta raccolta dell'anamnesi del paziente (recenti rapporti sessuali non protetti e/o con più partner) e un attento esame obiettivo: se presenti, le secrezioni uretrali sono indicative di infezione. È importante distinguere l'infezione da Chlamydia da quella da Gonorrea, in quanto il trattamento è diverso; spesso però queste due infezioni coesistono, per cui è fondamentale fare una diagnosi di certezza. La tecnica diagnostica più specifica è la ricerca degli acidi nucleici del batterio tramite tecnica di amplificazione (NAAT: *Nucleic Acid Amplification Technique*), eseguita su urine o su campione ottenuto con tampone uretrale (6).

Gonorrea (o Blenorragia)

L'infezione da *Neisseria gonorrhoeae* è la seconda IST batterica più comune. I casi di infezione da *Neisseria gonorrhoeae* sono sottoposti a notifica obbligatoria, per cui il medico curante o osp-

daliero, effettuata la diagnosi, deve comunicare il caso all'ASL di competenza. Dalle notifiche obbligatorie degli anni 2000-2005 si è riscontrato un aumento di incidenza del 33.3% nella fascia di età 15-24 anni (8). La prevalenza dell'infezione in ragazzi con età compresa tra i 15 e i 19 anni è di 0.5% (3) (Figura 3).

Presentazione clinica

L'infezione si manifesta dopo un periodo di incubazione di 2-5 giorni ed è caratterizzata da:

- Uretrite acuta con abbondanti secrezioni mucopurulente o francamente purulente;
- Disuria;
- Proctite negli omosessuali.

Se non correttamente trattata, l'infezione gonococcica può complicarsi con:

- Epididimite (5);
- Stenosi uretrale (Figura 4).

Diagnosi

L'infezione da *Neisseria gonorrhoeae* è sospettata quando il paziente si presenta con una clinica positiva e una storia di rapporti a rischio non protetti. L'identificazione del patogeno può essere ottenuta con:

- Esame colturale di tamponi uretrali, preferibile in pazienti sintomatici;
- Ricerca degli acidi nucleici del patogeno con tecnica di amplificazione (NAAT) su campioni di urine o tamponi uretrali, preferibile in pazienti asintomatici.

Attualmente il NAAT è preferito all'esame colturale per la sua maggiore sensibilità e specificità (6).

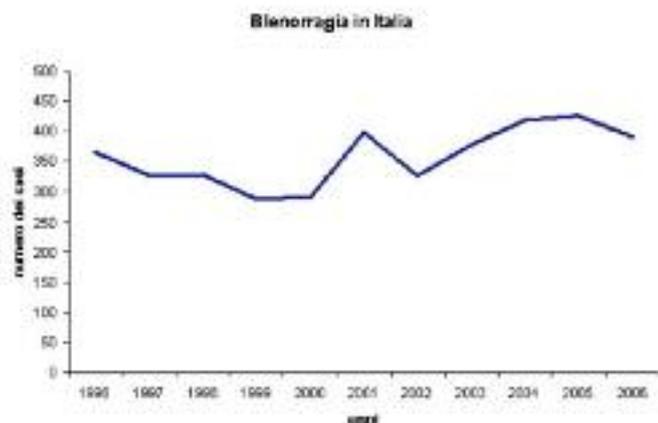


Figura 3. Aumento dell'infezione da *Neisseria gonorrhoeae* in Italia ottenuto tramite segnalazioni obbligatorie negli anni 1996-2006.



Figura 4. Uretrite gonococcica. Le secrezioni uretrali sono purulente e biancastre, a differenza dell'infezione da clamidia in cui sono più limpide.

Sifilide

La sifilide è un'IST causata dal *Treponema pallidum*. Negli ultimi anni i casi di malattia in Italia sono aumentati: 1138 casi nel 2012, 1420 casi nel 2016. Secondo l'OMS l'incidenza mondiale di sifilide negli adolescenti è di 1.5/1000 (7, 8).

Presentazione clinica

Se non trattata, la sifilide può diventare un'infezione cronica con sequele anche a distanza di molti anni, per cui va riconosciuta fin dalle sue prime manifestazioni cliniche.

L'infezione primaria si presenta dopo circa 20 giorni di incubazione (3-90 giorni) ed è caratterizzata da un'unica ulcera cutanea non dolente, di 1-2cm, con margini rilevati, nel sito di contagio (glande). Il paziente può non accorgersi di questa lesione che è indolente e a volta difficilmente visibile. È importante la diagnosi differenziale con l'infezione da HSV che si manifesta invece con ulcere genitali estremamente dolenti (Figura 5).

Senza una giusta terapia, l'infezione può evolvere in una forma secondaria caratterizzata da rash cutaneo molto caratteristico, adenopatia diffusa e sintomi costituzionali (Figura 6).

Diagnosi

La sifilide è sospettata di fronte a un paziente con lesioni caratteristiche all'esame obiettivo e un'anamnesi positiva per rapporti a rischio non protetti. Il principale metodo diagnostico è la sierologia:

- 1) Per primi vengono eseguiti i test non treponemici (RPR, VDRL): il titolo anticorpale aumenta in corso di infezione ma si riduce quando questa viene trattata con successo; questo consente di utilizzare questi test per verificare se la terapia è stata efficace.
- 2) Se i test non treponemici risultano positivi, la diagnosi deve

essere confermata con i test treponemici (TPPA, TPHA, FTA-ABS): questi vengono usati solo come conferma diagnostica in quanto il titolo anticorpale resta elevato per tutta la vita anche dopo l'eradicazione dell'infezione (9).

Papillomavirus (HPV)

Il Papillomavirus, o *Human Papilloma Virus* (HPV), è un virus oncogeno a DNA di cui esistono più di 150 differenti sierotipi, classificabili in alto o basso rischio oncogenico.

Il virus ha uno spiccato tropismo per le cellule epiteliali in differenziamento di cute e mucose. Esso causa la desquamazione degli strati differenziati e superficiali della cute e delle mucose, per cui può essere trasmesso ad altri soggetti attraverso il contatto diretto o indiretto. Occasionalmente il contagio avviene per via verticale attraverso la placenta, ma mai attraverso liquidi biologici.

Ad oggi la modalità di trasmissione più frequente rimane quella per via sessuale e infatti la popolazione più a rischio è quella di età compresa tra i 14 e i 19 anni.

Epidemiologia

Secondo una metanalisi condotta su oltre un milione di donne, la prevalenza dell'infezione da HPV a livello globale è di 11,7%, con un picco nella popolazione di età inferiore a 25 anni (10). Le nazioni più colpite sono quella a basso reddito.

Il 4.5% dei tumori nel mondo è causato da HPV: 8.6% nel sesso femminile e 0.8% nel sesso maschile. Il tumore causato da HPV colpisce nell'83% dei casi la cervice uterina e in percentuali inferiori ano, vagina, vulva e pene. Coinvolgimenti extra-genitali interessano testa e collo (11).



Figura 5.
Infezione sifilitica primaria.



Figura 6.
Infezione sifilitica secondaria con papule cheratosiche multiple sul palmo della mano.



Figura 7.
Carcinoma spinocellulare in situ causato da un ceppo di HPV ad alto rischio oncogeno.



Figura 8.
Verruche da HPV (condilomi acuminati) alla base del pene.

Evoluzione dell'infezione

La stragrande maggioranza dei soggetti riesce a far regredire il processo infettivo in tempi brevi, senza subire alcun danno. Si stima, in particolare, che nell'80-90% dei casi il sistema immunitario umano sconfigga naturalmente l'infezione entro 2-3 anni (12). In alcuni soggetti, tuttavia, il virus rimane silente per molti anni e, in condizioni favorevoli, può indurre la conversione delle cellule normali in cellule cancerose. Il processo di oncogenesi avviene con la durata di almeno un decennio, ma può durare anche 20-30 anni.

Presentazione clinica

Il Papillomavirus ha tropismo per:

- **Mucosa:**
 - I sierotipi HPV ad alto rischio oncogenico sono 16, 18, 31, 33, 52 e 58: causano lesioni maligne quali tumori a livello cervicale, anale, penieno, naso-faringeo o laringeo;
 - I sierotipi a basso rischio sono 6, 11 e 53: causano lesioni benigne come condilomi ano-genitali, papillomi laringei o verruche che generalmente si autorisolvano. Solo una piccola quota di lesioni incomincia la trasformazione neoplastica.
- **Cute:** il virus causa un'infezione dell'epitelio squamoso della cute con formazione di condilomi o verruche.
 - I sierotipi HPV ad alto rischio sono: 16, 18;
 - I sierotipi HPV a basso rischio sono: 1,2, 3, 4, 27 e 57.

Generalmente le forme tumorali correlate all'infezione da HPV si sviluppano inizialmente in assenza di segni o sintomi, che invece diventano evidenti quando si raggiunge uno stadio avanzato di malattia (**Figura 7 e 8**).

Conclusioni

Le IST rappresentano un importante problema di salute pubblica soprattutto per due motivi:

- 1) Hanno spesso un decorso asintomatico e se non trattate (in caso di mancata o errata diagnosi e terapia) possono evolvere con gravi sequele e complicanze quali sterilità, gravidanza ectopica, parto pretermine, aborto, danni al feto e al neonato, tumori;
- 2) Favoriscono l'acquisizione e la trasmissione dell'HIV (soprattutto le infezioni virali).

Considerate le possibili complicanze associate alle IST e la loro progressiva diffusione in età adolescenziale, risulta fondamentale sapere come diagnosticarle e trattarle.

Raccomandazioni

Per limitare la diffusione delle IST i principali aspetti sono:

- Corretta educazione sessuale;
- Misure preventive: il preservativo;
- Vaccinazione: es. anti-HPV virus quando;

Nel caso in cui la prevenzione venga meno è di fondamentale importanza il riconoscimento precoce dei sintomi con immediate diagnosi e terapia.

Bibliografia

1. Vasilenko SA, Kugler KC, Rice CE. Timing of First Sexual Intercourse and Young Adult Health Outcomes. *J Adolesc Health*. 2016; 59:291-297.
2. <http://www.epicentro.iss.it/temi/ist/adolescenti.asp>
3. Salfa MC, Suligoi B; Italian STI Laboratory-based Surveillance Working Group. Prevalence of *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* and *Neisseria gonorrhoeae* Based on Data Collected by a Network of Clinical Microbiology Laboratories, in Italy. *Adv Exp Med Biol*. 2016; 901:47-57. 4.

4. Malhotra M, Sood S, Mukherjee A, et al. Genital Chlamydia trachomatis: an update. *Indian J Med Res.* 2013; 138:303-316.
5. Taylor SN. Epididymitis. *Clin Infect Dis.* 2015; 61(Suppl 8):S770-773.
6. Johnson RE, Newhall WJ, Papp JR, et al. Screening tests to detect Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae infections-2002. *MMWR Recomm Rep.* 2002; 51(RR-15):1-38.
7. <http://www.Epicentro.iss.it/problemi/gonorrea/epid.asp>.
8. http://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2016-syphilis.pdf.
9. Morshed MG. Current trend on syphilis diagnosis: issues and challenges. *Adv Exp Med Biol.* 2014; 808:51-64.
10. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis.* 2010; 202:1789-1799.
11. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer.* 2017; 141:664-670.
12. Dochez C, Bogers JJ, Verhelst R, Rees H. HPV vaccines to prevent cervical cancer and genital warts: an update. *Vaccine.* 2014; 32:1595-601.

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

Conflitto d'interesse

Gli Autori dichiarano l'assenza di conflitto d'interesse

Corrispondenza:

Arianna Lesma

IRCCS San Raffaele, Reparto di Urologia

Milano

Tel. 335.6846206

Fax. 02.2643.2375

E-mail: lesma.arianna@hsr.it



La comunicazione medico-paziente nelle malattie croniche

Alessandra Bettini

Psicologia Ospedaliera Pediatrica, AOU Meyer, Firenze.

Il primo dei cinque assiomi della comunicazione umana, elaborati alla scuola di Palo Alto, indica che *“È impossibile non comunicare. In qualsiasi tipo di interazione tra persone, anche il semplice guardarsi negli occhi, si sta comunicando sempre qualche cosa all'altro soggetto”* (1). La relazione medico-paziente, dove la comunicazione è una *“procedura medica”* di routine, non esula da questa dinamica relazionale e viene complicata sia dal diverso livello di conoscenze sulla salute posseduto dai due interlocutori, che nel caso nella pediatria sono spesso quattro (medico, paziente e genitori), sia da variabili di contesto strettamente connesse alla qualità della comunicazione, ovvero il setting istituzionale con i suoi tempi e i suoi spazi, spesso ristretti, affollati e burocratizzati.

In una pratica clinica così complicata, il medico necessita l'apprendimento di capacità comunicative scarsamente considerate nei percorsi formativi e che gli permettano di:

- individuare rapidamente le criticità di contesto su cui è possibile intervenire al fine di ridurre la loro interferenza nella relazione comunicativa,
- tradurre e organizzare informazioni importanti e delicate sullo stato di salute, quali la presenza di una malattia cronica o un cambiamento terapeutico in modo comprensibile e contenitivo per i genitori ma anche per il paziente,
- cogliere il feedback comunicativo degli interlocutori ed aiutarli ad esprimere dubbi o necessità di ulteriori chiarimenti e informazioni.

In particolare, nel caso di pazienti adolescenti per i quali arriverà presto il momento della transizione al centro di cura dell'adulto, è fondamentale che essi vengano riconosciuti come un interlocutore primario, rendendoli protagonisti partecipi nel corso delle visite, stimolando la loro partecipazione quando percepita come mancante e favorendo la loro autonomizzazione quando già in nuce (2).

Una comunicazione efficace, portata avanti con attenzione, rispetto e disponibilità, permette di stabilire una relazione funzionale non soltanto all'ottimizzazione del tempo della visita, ma favorisce la disclosure del paziente, il suo adattamento alla malattia e l'aderenza al trattamento, oltre ad aumentare la soddisfazione della presa in carico, sia da parte del paziente che da parte del medico (2, 3).

Bibliografia essenziale

1. Watzlawick P, Beavin JH, Jackson DD. *Pragmatica della comunicazione umana*. Roma: Astrolabio. 1971.
2. Beresford BA, Sloper P. *Chronically ill adolescents' experiences of communicating with doctors: A qualitative study*. *J Adolesc Health*. 2003; 33:172-9.
3. Levetown M. *American Academy of Pediatrics Committee on Bioethics. Communicating With Children and Families: from Everyday Interactions to Skill in Conveying Distressing Information*. *Pediatrics*. 2008;121:e1441-60.

Corrispondenza:

Alessandra Bettini

Psicologia Ospedaliera Pediatrica,
AOU Meyer, Firenze.

E-mail: alessandra.bettini@meyer.it

La scheda sanitaria per l'adolescente (SSA): un progetto nato sul territorio di Milano per promuovere una corretta transizione delle cure primarie in età adolescenziale

Patrizia Tagliabue ¹, Marina Picca ²

¹ Pediatra di Famiglia ATS MILANO, SICuPP Lombardia,

² Pediatra di Famiglia ATS Milano, Presidente SICuPP Lombardia

Riassunto

L'adolescenza è una fase dello sviluppo particolarmente delicata e critica. Il passaggio dell'assistenza sanitaria dal Pediatra di Famiglia (PdF) al Medico di Medicina Generale (MMG) avviene, in genere, dopo i 14 anni per l'adolescente sano e dopo i 16 anni per quello affetto da patologia cronica. In questo periodo della vita è molto importante poter effettuare un corretto processo di transizione affinché i ragazzi possano acquisire gradualmente la capacità di prendersi cura del proprio benessere psicofisico con il sostegno della famiglia e del medico curante. A tale scopo gli Autori presentano un progetto di scheda sanitaria (SSA), frutto di un lavoro congiunto fra Pediatria di Famiglia (Società Italiana di Cure Pediatriche Primarie sez. Lombardia) ed i Medici di Medicina Generale (appartenenti all'Ordine dei Medici e degli Odontoiatri della Provincia di Milano), con la collaborazione di una Psicologa e Psicoterapeuta (esperta in adolescenza e facente parte del Direttivo di Laboratorio Adolescenza, un'associazione no-profit milanese). La scheda ha ottenuto il patrocinio della Società Italiana di Medicina dell'Adolescenza (SIMA) e di Laboratorio Adolescenza. La SSA vuole essere uno strumento di comunicazione il più possibile pratico e sintetico, ma anche sufficientemente riassuntivo ed esaustivo dei dati anamnestico/clinici e di valutazione psico/comportamentale, essenziali all'inquadramento dell'adolescente in generale e/o di eventuali problematiche che lo riguardano.

Parole chiave: Scheda sanitaria; transizione; passaggio in carico; età adolescenziale.

Adolescence is a particular and critical stage of individual development

Summary

The transition phase from the Family Pediatrician Care (FPA) to General Practice Medicine (GPM) takes place generally after 14 years for the healthy adolescent and after 16 years for those suffering from chronic diseases. It is very important to carry out a correct and adequate process of transition in order to promote a gradual psychophysical development of adolescents. We present a Health Card form prepared by Family Pediatrics of Milan (SICuPP Lombardia) and General Practice Medicine of Milan (belonging to OMCeOMI), with the collaboration of a psychologist and experienced psychotherapist in adolescence (Member of the Board of Adolescence Laboratory). The SSA is as practical and exhaustive form including the personal clinical history and the psycho/behavioral assessment of adolescent. We hope it could help clinician during the transition phase of adolescents.

Key words: Health card; transition; switching in charge; adolescent age.

Premessa

L'adolescenza è una fase della vita straordinariamente ricca di trasformazioni fisiche, psicologiche e dello status sociale che copre un intervallo di tempo, secondo l'*Organizzazione Mondiale della Sanità*, piuttosto esteso: dai 10 ai 18 anni di età. In sostanza, sino a quando si ritiene che l'individuo abbia completato il suo ingresso nella vita adulta. Dal punto di vista psicofisico l'adolescente attraversa uno dei momenti più critici della propria esistenza perché prende progressivamente coscienza di sé, del proprio corpo in trasformazione e del suo "diventare adulto", imparando a pensare e a pensarsi, sempre di più, come attore delle proprie scelte di vita (1, 2). Accompagnare adeguatamente i ragazzi a prendere coscienza dell'importanza del proprio benessere (in termini di salute fisica, ma anche psicologica e relazionale) è un compito professionale che appartiene a tutti coloro che esercitano Professioni Sanitarie, in particolar modo i *Pediatrî di Famiglia* (PdF) ed i *Medici di Medicina Generale* (MMG), responsabili della presa in carico degli adolescenti a livello territoriale (3).

Operare una adeguata transizione nell'ambito delle cure primarie, nel momento in cui gli adolescenti passano dall'assistenza pediatrica a quella dell'adulto (evento che avviene dopo i 14 anni, per l'adolescente sano, e dopo i 16 anni per coloro che sono affetti da cronicità) è indispensabile allo scopo di promuovere la salute integrale dei ragazzi, in un periodo così ricco di stimoli nuovi, interni ed esterni e di potenziali rischi comportamentali (3). Ne deriva l'esigenza di poter disporre di uno strumento di comunicazione professionale, che non deve sostituire il contatto diretto fra operatori sanitari, ma deve favorire in modo sistematico e strutturato il rapporto fiduciario e la continuità assistenziale medico-paziente (4, 5). A questo scopo, si è costituito un Gruppo di Lavoro, formato da cinque *Pediatrî di Famiglia* (appartenenti alla Società *Italiana di Cure Pediatriche Primarie*, SICuPP- Lombardia), due *Medici di Medicina Generale* (Consiglieri dell'*Ordine dei Medici e degli Odontoiatri* della Provincia di Milano, OMCeOMI) e una *Psicologa e Psicoterapeuta* esperta in problematiche adolescenziali, che hanno preparato una scheda sanitaria (SSA) agile, di facile utilizzo ed esaustiva, che sostanzialmente riassume i dati anamnestici, clinici, comportamentali e socio-sanitari del soggetto in età adolescenziale, salvaguardandone al tempo stesso la privacy. La scheda ha ottenuto il patrocinio della *Società Italiana di Medicina dell'Adolescenza* (SIMA) e di *Laboratorio Adolescenza* e, prima di essere redatta e presentata in modo definitivo, è stata sperimentata dal gruppo di lavoro dei *Pediatrî di famiglia*, con ottimi risultati di fattibilità e gradimento (**Tabella 1**).

La SSA oltre a raccogliere i dati essenziali della storia clinica dell'adolescente, prende in considerazione anche la compliance e l'autonomia nella gestione della terapia dei soggetti affetti da patologia cronica. Inoltre, nella scheda è possibile aggiungere brevi note per descrivere se e quali problemi di natura psicologica o comportamentale sono emersi dalla compilazione del questionario di valutazione (**Tabella 2**). In breve, gli aspetti riportati nel questionario riguardano il vissuto emotivo e il contesto socio-

ambientale dell'adolescente, con attenzione a eventuali segnali d'allarme quali: disagio psicologico, devianza psico-sociale e/o per comportamenti di abuso e dipendenza.

La complessità e l'importanza di queste problematiche ci ha indotto a chiedere il consulto e la collaborazione di una psicologa e psicoterapeuta, esperta nel trattamento di adolescenti in situazione di crisi evolutiva e dell'*Ordine dei Medici-Chirurghi e degli Odontoiatri* della Provincia di Milano per chiarire alcuni aspetti legati alla privacy. L'*Ordine* si è reso disponibile a fornire un parere legale tramite l'*Avvocato Messuti* (6), che si appella all'*Ordinamento Italiano* (GDPR settembre 2018) in materia di "consenso informato". In sintesi, viene sottolineata l'importanza dell'assenso genitoriale alla compilazione della scheda e soprattutto alla trasmissione eventuale di qualsiasi dato in essa contenuto, dal *Pediatra* al *Medico di Medicina Generale*, precisando inoltre che per ogni soggetto con età minore di 18 anni va sempre chiesta esplicita autorizzazione alla famiglia o a chi esercita la funzione di tutore legale del minore per ogni atto medico eseguito. La scheda prevede che venga aggiunta in calce, alla firma del *Pediatra*, i contatti telefonici e l'indirizzo di posta elettronica dell'assistito, e la firma per il consenso informato del genitore/tutore legale e dell'adolescente. La recente *Legislatura Europea*, infatti, (Reg. EU 25 maggio 2018 GDPR art.8) esprimendosi in merito a qualsiasi trattamento sanitario venga proposto all'adolescente riconosce, già ai 12 anni, quella che viene definita "capacità giuridica attenuata", ossia la possibilità di formulare giudizi o assensi che denotino un certo grado di maturità, nonostante la minore età, consentendo una "modulazione" tra i 13 e i 14 anni del limite, al disotto del quale il consenso del genitore/tutore legale è unico (e comunque imprescindibile per i minori di 18 anni) per qualsiasi decisione lo riguardi. Naturalmente la comunicazione va "modulata" con cura e l'esplicitazione di quanto avviene va fatta con delicatezza e attenzione, soprattutto durante la visita medica.

Conclusioni

La transizione delle cure non è un momento isolato, ma va preparato adeguatamente dal PdF anche durante i bilanci di salute, che immediatamente precedono il passaggio in carico assistenziale al MMG. Sono momenti di valutazione clinica generale previsti dall'ACN che costituiscono sempre un'ottima occasione per fare il punto sulla situazione generale della crescita e dello sviluppo, operando con le famiglie e i ragazzi anche un'attività di educazione sanitaria e di prevenzione.

La necessità di un dialogo e confronto fra professionisti del territorio, ha reso possibile, con un ottimo lavoro di gruppo, la costruzione di uno strumento che tenga in considerazione i differenti punti di vista e le esigenze di tutte le figure professionali coinvolte.

Ci auguriamo che la scheda sanitaria ed il questionario possano essere diffusamente utilizzati anche da altri Colleghi, al fine di correggerne eventuali imperfezioni e renderli sempre più maneggevoli ed efficaci.

Tabella 1.
SCHEDA SANITARIA ADOLESCENTE

DATI ANAGRAFICI

Nome:..... Cognome:.....
Nato/a il...../...../..... a..... Prov.....

DATI ANAMNESTICI FAMILIARI

Disponibili: si () no (). motivo:.....
Patologie di rilievo:

ANAMNESI FISIOLGICA

Peso alla nascita: g Età gestazionale sett. (SGA/LGA).....
Eventuali problemi perinatali

VACCINAZIONI

In regola: si () no () Si consiglia di allegare certificato vaccinale aggiornato
Reazioni ai vaccini: no () si () Specificare:.....

ALIMENTAZIONE

Regolare (), eccessiva (), selettiva (), altro ().....

ANAMNESI PATOLOGICA PERSONALE

EVENTUALI PROBLEMI IN SOSPESO:.....

MALATTIE CONGENITE /EREDITARIE: diagnosi.....

PATOLOGIA ALLERGICA: no () si ()

EVENTUALI ALLERGENI:.....

MALATTIE INFETTIVE:.....

PATOLOGIA ACUTA RICORRENTE: (es.otiti sinusiti, faringotonsilliti, bronchiti, broncopolmoniti, ecc)
.....

INTERVENTI CHIRURGICI:.....

PATOLOGIA CRONICA:

Diagnosi:.....

Struttura di follow up:.....

Terapia farmacologica:.....

Terapia riabilitativa:.....

Aderenza terapeutica: sufficiente () buona () nulla ()

Autonomia nella gestione terapeutica: sufficiente () buona () nulla ()

ESAME OBIETTIVO GENERALE

Peso..... kg; Statura cm.; circ.addome.....cm., circ. addome/h cm².....

BMI..... (normopeso [] sovrappeso [] obeso [])

Pressione arteriosa mmHg

(Utile allegare curve di crescita statur/ponderali)

Sviluppo Puberale: completo () non completo () motivo:.....

Femmine: Menarca no () si: data ciclo mestruale: regolare () irregolare ()

Maschi: volume testicolare (ml)

E.O.G:(cuore, torace, addome, linfonodi)

Apparato locomotore (scoliosi, piede piatto, altro)

Caratteri sessuali secondari (varicocele, irsutismo, altro).....

Apparato dentale.....

Organi di senso

NOTE:

ESAMI EMATOCHIMICI E/O STRUMENTALI ESEGUITI RECENTEMENTE:

no () sì ()

Quali?.....

Motivo:..... Esito:.....

Ultimo ECG eseguito: data: Esito:

NOTE AGGIUNTIVE:.....

Data..... Timbro e firma.....

Telefono..... e-mail

RICHIESTA CONSENSO INFORMATO PER LA TRASMISSIONE DEI DATI SANITARI AL MMG

(anche per i contatti telefonici e di posta elettronica del Pediatra):

FIRMA DEL GENITORE..... FIRMA DELL'ADOLESCENTE.....

Tabella 2.

Questionario di valutazione psico-comportamentale.

Caro/a....., vorrei poterti conoscere meglio, ossia farti qualche domanda sulle sensazioni, le emozioni e gli stati d'animo che più spesso vivi in questo periodo della tua vita e su alcune tue abitudini quotidiane. Lo scopo è quello di aiutarti a focalizzare eventuali problemi e, solo se vorrai, a parlarne e ad affrontarli insieme; per questo motivo, se deciderai di rispondere al questionario, ti chiedo di usare la massima apertura. In questo modo sarà possibile conoscerti di più e tutelare al meglio la tua salute, partendo dalle tue esigenze personali. Ti ringrazio.

Se decidi di non rispondere, spiegami perché non hai voluto farlo:.....

Ti capita di sentirti molto triste, molto solo o non capito da chi ti sta vicino? spesso [] qualche volta [] raramente [] mai []

Se sì, dove succede maggiormente? In famiglia [] Con gli amici [] A scuola [] Altro []

Cosa fai, in genere, quando ti senti così giù?.....

Con chi ti senti particolarmente a disagio e in quali situazioni?.....

Ti piace fare sport? sì [] no []

Dormi di pomeriggio? spesso [] qualche volta [] raramente [] mai []

Ti piaci fisicamente? sì [] abbastanza [] non tanto [] per niente []

Cosa cambieresti di te, se potessi?.....

Hai già avuto o hai il ragazzo o la ragazza? sì [] no []

Hai già usato o usi contraccettivi? sì [] no []

Ti capita di bere (vino, birra, superalcolici, energy drinks, et.)? Spesso [] qualche volta [] raramente [] mai []

Dove accade più spesso? In famiglia [] con gli amici [] da solo []

Fumi sigarette? sì [] no []

Hai mai provato droghe? sì [] no []

Se sì, la consideri una esperienza negativa o positiva?

Credi nell'importanza delle vaccinazioni? sì [] no []

Vuoi approfondire un po' di più alcuni di questi argomenti? sì [] no []

Qualche consiglio per l'utilizzazione del questionario:

- presentate il questionario contestualmente alla redazione della SSA, spiegandone il contenuto e le motivazioni, sia agli adolescenti che ai loro genitori;
- chiedete ai genitori l'autorizzazione per la compilazione;
- raccomandate ai genitori di non intervenire mentre il ragazzo/a risponde ai quesiti. In questo modo il ragazzo/a si sentirà più libero/a nella risposta alle domande;
- garantite ai ragazzi la conservazione del questionario valutativo nell'archivio del Pediatra di Famiglia. In questo modo è possibile sottolineare ulteriormente il rispetto della loro privacy;
- lasciate ai ragazzi uno spazio riservato e un tempo sufficiente per rispondere ai quesiti, proponendo loro un approfondimento, se richiesto, delle tematiche riportate nel questionario con un colloquio di restituzione successivo;
- chiarite subito con l'adolescente l'importanza di informare la famiglia, su qualsiasi problematica di rilievo possa emergere dall'esame delle risposte fornite, sottolineandone comunque la necessità del coinvolgimento (anche se in tempi diversi con la figura familiare a lui/lei più vicina empaticamente) nella ricerca di possibili soluzioni condivise;
- segnalate le eventuali problematiche emergenti con brevi e sintetiche note sulla SSA che potranno essere riportate, solo dopo consenso dei genitori e assenso dei ragazzi, al MMG che prenderà in carico l'assistenza del ragazzo/a.

Ringraziamenti

Si ringrazia il gruppo di lavoro che ha collaborato attivamente alla realizzazione di questo progetto:

P. Tagliabue*, P. Bolla*, M.A. Clerici-Schoeller*, R. Marinello*, M. Picca*, M.T. Zocchi**, M.C. Manfredi**, A. Marazzani Visconti^{oo}
*Pediatri di Famiglia ATS MILANO, SICuPP LOMBARDIA;
**Medici di Medicina Generale e Consigliere OMCEOMI;
^{oo}Psicologa e psicoterapeuta studio PSICHE MILANO

Bibliografia

1. Siegel DJ. *La mente adolescente*. Ed. Raffaello Cortina. 2017; pp.13-21.
2. Maggiolini A. *Senza paura, senza pietà. Valutazione e trattamento degli adolescenti antisociali*. Ed. Raffaello Cortina. 2017; pp.18-19.
3. Marinello R, Tagliabue P. *Approccio clinico e relazionale all'adolescente: aspetti pratici*. IL PEDIATRA. 2017; 4:54-58.
4. Lamborghini A, Fiore M, Venturelli L. *La transizione*. In: "Adolescenza e Transizione – Guida pratica intersocietaria: Dal Pediatra al Medico dell'adulto". Sintesi, Milano, 2017.
5. Elli P, Caimi V. *Il passaggio in cura dal Pediatra di Famiglia al Medico di Medicina Generale: è possibile colmare il vuoto informativo? Quaderni ACP* 2018; 3:115-122.
6. www.omceomi.it

Corrispondenza:

Patrizia Rosa Tagliabue

Pediatra di Famiglia ATS Milano, SICuPP Lombardia
e-mail: dr.tagliabue@libero.it

Marina Picca

Pediatra di Famiglia ATS Milano
Presidente SICuPP Lombardia
e-mail: piccamarina@gmail.com

Endo-Thal

INTERNATIONAL NETWORK OF CLINICIANS FOR ENDOCRINOPATHIES
IN THALASSEMIA AND ADOLESCENT MEDICINE (ICET-A)



EDITOR IN CHIEF
Vincenzo De Sanctis

Pediatric and Adolescent Outpatient Clinic, Quisisana Hospital, Ferrara (Italy) - e-mail: vdesanctis@libero.it

ASSOCIATE EDITOR
Ashraf T. Soliman

Department of Pediatrics, Division of Endocrinology, Hamad General Hospital, Doha (Qatar) - e-mail: atsoliman@yahoo.com

EDITORIAL BOARD

Valeria Kaleva (Bulgaria), Iva Stoeva (Bulgaria), Michael Angastiniotis (Cyprus), Soteroula Christou (Cyprus), Nicos Skordis (Cyprus), Mohamed El Kholy (Egypt), Heba Elsedfy (Egypt), Antonis Kattamis (Greece), Christos Kattamis (Greece), Praveen Sobti (India), Mehran Karimi (Iran), Salvatore Di Maio (Italy), Maria Concetta Galati (Italy), Antonino Mangiagli (Italy), Giuseppe Raiola (Italy), Hala Al Rimawi (Jordan), Soad K. Al Jaouni (Kingdom of Saudi Arabia), Shahina Daar (Oman), Mohd Abdel Daem Mohd Yassin (Qatar), Dulani Kottahachchi (Sri Lanka), Joan Lluís Vives Corrons (Spain), Duran Canatan (Turkey), Yurdanur Kilinc (Turkey), Bernadette Fiscina (USA).

Detecting Glucose Related Disturbances in Patients with Transfusion Dependent Thalassemia (TDT): From old to new concepts

Vincenzo De Sanctis ¹, Ashraf T. Soliman ², Shahina Daar ³, Heba Elsedfy ⁴, Salvatore Di Maio ⁵, Mohamed Yassin ⁶, Ihab El-Hakim ⁴, Antonis Kattamis ⁷, Vassilis Ladis ⁷, Duran Canatan ⁸, Joan-Lluís Vives Corrons ⁹, Demetris Mariannis ¹⁰, Soteroula Christou ¹¹, Mehran Karimi ¹², Nada Soliman ¹³, Soad Al Jaouni ¹⁴, Dulani Kottahachchi ¹⁵, Shruti Kakkar ¹⁶, Maria Concetta Galati ¹⁷, Giuseppe Raiola ¹⁸, Saveria Campisi ¹⁹, Christos Kattamis ²⁰

¹ Pediatric and Adolescent Outpatient Clinic, Quisisana Hospital, Ferrara, Italy; ² Department of Pediatrics, Division of Endocrinology, Alexandria University Children's Hospital, Alexandria, Egypt; ³ Department of Haematology, College of Medicine and Health Sciences, Sultan Qaboos University, Sultanate of Oman; ⁴ Department of Pediatrics, Ain Shams University, Cairo, Egypt; ⁵ Emeritus Director in Pediatrics, Children's Hospital "Santobono-Pausilipon", Naples, Italy; ⁶ National Center for Cancer Care and Research, Medical Oncology Hematology Section HMC, Doha, Qatar; ⁷ Thalassemia Unit, Division of Pediatric Hematology-Oncology, First Department of Pediatrics, University of Athens, "Agia Sofia" Children's Hospital, Athens, Greece; ⁸ Director of Thalassemia Diagnosis Center of Mediterranean Blood Diseases Foundation, Antalya, Turkey; ⁹ Red Blood Cell and Haematopoietic Disorders Unit, Institute for Leukaemia Research Josep Carreras (IJC) and University of Barcelona, Catalonia, Spain; ¹⁰ Royal Lancaster Infirmary, United Kingdom; ¹¹ Archbishop Makarios III, Thalassemia Center, Nicosia, Cyprus; ¹² Hematology Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran; ¹³ Primary Health Care, Ministry of Health, Alexandria, Egypt; ¹⁴ Head Division of Pediatric Hematology Oncology, Department of Hematology Faculty of Medicine, King Abdulaziz University, Jeddah, Kingdom of Saudi Arabia; ¹⁵ Department of Physiology, Faculty of Medicine, Ragama, Sri Lanka; ¹⁶ Department of Pediatrics, Dayanand Medical College & Hospital Ludhiana, Ludhiana, India; ¹⁷ Department of Pediatric Haematology, Thalassemia and Prenatal Diagnosis Regional Center, Pugliese-Ciaccio Hospital, Catanzaro, Italy; ¹⁸ Department of Paediatrics, Pugliese-Ciaccio Hospital, Catanzaro, Italy; ¹⁹ U.O.S.D. Thalassemia, Umberto 1^o Hospital, Siracusa, Italy; ²⁰ First Department of Pediatrics, Aghia Sophia Children Hospital, National Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Abstract

The aim of this short report is to give practical guidelines for early identification of glucose disturbances in transfusion-dependent thalassemia (TDT), mainly thalassemia major (TM) patients and to highlight the persistent challenges and unanswered questions. The oral glucose tolerance test (OGTT) remains the preferred screening method as it is more sensitive for diabetes than the fasting plasma glucose test (FPGT), though poorly reproducible. The use of HbA1c measurement has limited use as it is generally considered unreliable in patients with thalassemia. Continuous glucose monitoring system (CGMS) is an accurate method to

detect the variability of glucose fluctuations and offers the opportunity for better assessment of glucose homeostasis in a selected group of thalassemic patients. Pancreatic MRI and fasting plasma glucose/insulin assessments (HOMA-IR) could be complementary tests, minimizing the necessity for OGTT and also identifying high-risk patients before irreversible pancreatic damage occurs.

Future research is needed for the precise evaluation of the current guideline recommendations for the early diagnosis of glucose disturbances in patients with TDT.

Key words: Transfusion-dependent thalassemia, diabetes type 1 and type 2, OGTT, HbA1c, CGMS, guidelines.

Introduction

Thalassemias have a wide spectrum of clinical severity with a variety of clinical phenotypes, complications, and strategies for treatment. Clinically, β -thalassemias can be classified as transfusion-dependent thalassemia (TDT), i.e. thalassemia major (TM), and non-transfusion-dependent thalassemia (NTDT), i.e. thalassemia intermedia (TI), according to the severity of the clinical and hematological phenotypes, which result from a wide spectrum of population specific mutations in a homozygous or compound

heterozygous state. Current treatment of TDT consists of regular transfusions that lead to iron overload, requiring iron chelation to prevent iron-related organ toxicity. The majority of NTDT patients do not require frequent transfusions but occasionally, in specific circumstances, e.g. pregnancy or preoperatively, transfusion may be needed. However, NTDT patients develop iron overload, usually of mild or moderate grade, because of increased intestinal iron absorption due to chronic anemia (1).

The total number of patients with TDT and NTDT reported in 2013 by Thalassemia International Federation (TIF), in seven European countries, was over 17,000 cases. The same source, without controlled records, have also shown that in the Eastern Mediterranean Region approximately 108,000 patients have a thalassemia disorder (2). However, the worldwide accurate number of patients is and will be unknown as national registries of patients are lacking in nearly all countries with high prevalence of β -thal. trait.

Glucose related disturbances in patients with TDT are relatively common complications in inadequately iron chelated patients, although they have been also observed in well transfused and regularly chelated TDT patients (3), although at lower prevalence and higher age, as observed in 43 patients with TM followed in Ferrara (Figure 1). The prevalence rate of insulin dependent diabetes mellitus (DM) in TDT patients varies from 9.7% to 29% (3-5). Patients with mild glucose disorders are usually asymptomatic; impaired glucose tolerance (IGT) occurs in up to 24.1% (3-6).

The mechanism/s of abnormal glucose homeostasis in patients with TDT is complex and multifactorial as illustrated in Figure 2.

Pancreatic iron loading in these patients begins after the first decade of life (7) while mild glucose disturbances may be found during the first decade of life with the incidence of complications increasing with age (8). Other risk factors for development of DM include total blood transfusion, high serum ferritin levels (related to blood consumption, delay in starting chelation therapy or inadequate chelator doses, poor patient compliance with chelation) and chronic liver disease (3, 4, 6).

According to the American Diabetes Association, diabetes can be classified into the following categories:

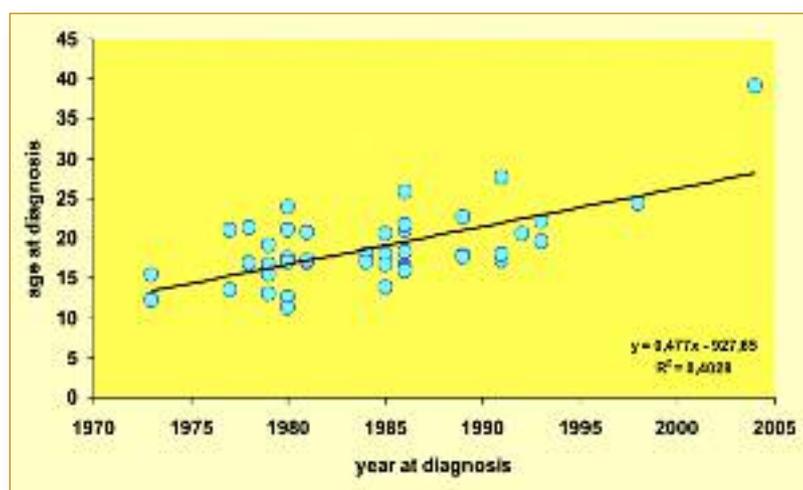


Figure 1. Relation of the age at diagnosis to the year of diagnosis of DM in 43 patients with TDT followed in Ferrara [From: Maria Rita Gamberini, Monica Fortini, Vincenzo De Sanctis, Giuseppe Gilli, Maria Rosaria Testa, *Pediatr Endocrinol Rev.* 2004;2 (Suppl 2):285-291; modified]

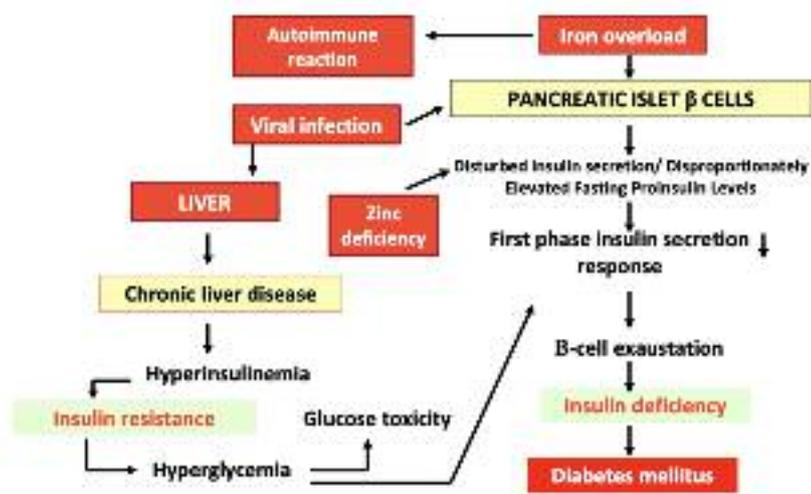


Figure 2. Hypothetical pathogenetic mechanisms of glucose related abnormalities in patients with transfusion dependent thalassemia (by De Sanctis V, personal hypothesis).

- **Type 1 diabetes:** encompasses diabetes that is primarily a result of pancreatic beta cell destruction with consequent insulin deficiency, which is prone to ketoacidosis. This form includes cases due to an autoimmune process, and those for which the etiology of beta cell destruction is unknown.
- **Type 2 diabetes:** may range from a predominant insulin resistance with relative insulin deficiency to a predominant secretory insulin deficiency with insulin resistance. Ketosis is not common.
- **Gestational diabetes mellitus (GDM):** diabetes diagnosed in the second or third trimester of pregnancy which is not clearly overt diabetes.
- **Other specific types of diabetes:** due to other causes, such as monogenic diabetes syndromes (e.g. neonatal diabetes and maturity-onset diabetes of the young [MODY]), diseases of the exocrine pancreas (such as cystic fibrosis), and drug- or chemical-induced diabetes (such as in the treatment of HIV/AIDS or after organ transplantation) (9).

Prediabetes represents an intermediate state of dysregulation of glucose metabolism that falls between normal glucose homeostasis and type 2 diabetes mellitus (T2D). Three states of prediabetes have been characterized: i) isolated impaired fasting glucose (IFG); ii) isolated impaired glucose tolerance (IGT); and iii), a combination of both IFG and IGT (IFG-IGT).

Although iron overload induced diabetes mellitus (DM) shares certain characteristics with both type 1 diabetes and type 2 diabetes, it appears to be a separate entity with a unique pathophysiology. As in type 1 DM, insulin deficiency is a primary defect; however, it is usually relative rather than absolute. Similar to type 2 DM, the onset of the disease is usually gradual and insidious and insulin resistance is detected in some patients (3, 4). The aim of this short report is to give practical guidelines for the early identification of glucose disturbances in T2D patients and to highlight the persisting challenges and unanswered questions.

Assessment of glucose tolerance

a. Random blood glucose (RBG)

This is only of value if it demonstrates high blood glucose, which is unlikely except in very severe

persistent glucose intolerance. Single measurements of RBG cannot reflect the true underlying glycaemic pattern (10, 11).

b. Preprandial blood glucose

This is analogous to the fasting sample, and is only of value if the glucose intolerance is severe (10, 11).

c. Postprandial glucose monitoring

Postprandial glucose monitoring consists in measuring serum glucose two hours after a meal. It reflects, more accurately, the true day-to-day glucose challenges experienced by patients, it is easy to carry out and be performed serially (10, 11).

d. Fasting plasma glucose (FBG)

FBG level is a simple test to assess glucose intolerance and to rule out diabetes mellitus. Preliminary studies of *Noetzli et al.* have found, in patients ranging from 10 to 49 years of age (23.3 ± 9.8 years), that fasting plasma glucose ≥ 97 mg/dL (5.3 mmol/L) and insulin ≥ 9 μ U/mL in patients with T2D accurately identified an abnormal OGTT with a sensitivity of 89% and a specificity of 90%. As a consequence, the authors recommended that T2D patients with glucose or insulin values outside these ranges should be referred for a confirmatory OGTT (12).

However, in the absence of symptomatic hyperglycemia, it is important to keep in mind that, if the result of a single laboratory test is altered, a confirmatory test must be done (12).

e. Oral glucose tolerance test (OGTT)

An OGTT is used clinically to diagnose impaired glucose tolerance and as a standardized test of carbohydrate metabolism and insulin secretion. The OGTT should be performed in the morning during a period of stable baseline health (at least 6 weeks since an acute exacerbation) (13).

Patients fast for at least 8 h (water is permitted) and should consume a minimum of 600 kcal of carbohydrate per day for the preceding 3 days. The patient drinks a standard beverage containing 1.75 g/kg glucose (maximum 75 g) dissolved in water and sits or lies quietly for 2 h. During the test no carbohydrate should be consumed and the person should remain seated throughout the 2 hours of the test. After the test is completed, the patient's usual lifestyle can be resumed. Glucose levels are measured at baseline and after 2 h. Both blood samples should be kept in fluoride-containing collection tubes (13).

Results of the OGTT are variable within the same individual with co-efficients of variation (CV: standard deviation ÷ average value as %) of approximately 8% and 20% for fasting and 2 hour values respectively (14). This means that in 20% of repeat tests compared to the original values, fasting values will be at least 13% higher or 13% lower and 2 hour values will be at least 33% higher or 33% lower. The sensitivity of the test to incorrect preparation or administration and the high intra-individual variability make the gold standard for diabetes diagnosis less than perfectly reliable (13).

Doctors taking care of patients with thalassemia should also consider that the OGTT is influenced by many factors including age, diet, state of health, gastrointestinal function, medications and emotional state. The test should not be performed in patients who fulfil the criteria for diabetes mellitus or in patients who are under physical stress e.g. post-surgery, trauma, infection or extreme psychological stress as these may give misleading results (13, 14).

The test itself is inconvenient and time consuming, adding to the patient's already high burden of investigations, treatments, hospital visits, and low adherence to annual screenings.

What action should be taken in TDT patients intolerant or reluctant to have an OGTT?

Self-monitoring of blood glucose (SMBG) is an effective tool in the self-management of glucose

levels in people with Type 1 diabetes and people with Type 2 diabetes using insulin therapy and other medication that carries a risk of hypoglycaemia. SMBG requires a small capillary blood sample each time (i.e., pinching one finger). Although it is not sufficiently accurate to screen abnormalities of glucose homeostasis, SMBG could be a complementary method beyond the OGTT to identify glucose abnormalities in patients with thalassemia (De Sanctis V, personal observations). However, at present there is currently no better screening method other than OGTT.

What are the current diagnostic criteria for the diagnosis of diabetes mellitus and other categories of hyperglycaemia?

The current classification and diagnosis of diabetes were introduced by the National Diabetes Data Group (NDDG) in 1979 (15).

The World Health Organization (WHO) endorsed modifications for the recommendations of the NDDG in 1980 and 1985 (16, 17). The diagnostic criteria for diabetes mellitus (DM) and other categories of hyperglycaemia were revised by the American Diabetes Association (ADA) Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus in 1997 (18), and later by WHO in 1999 (19).

In brief, the American Diabetes Association (ADA) proposed a new classification of DM and other categories of glucose dys-regulation, sim-

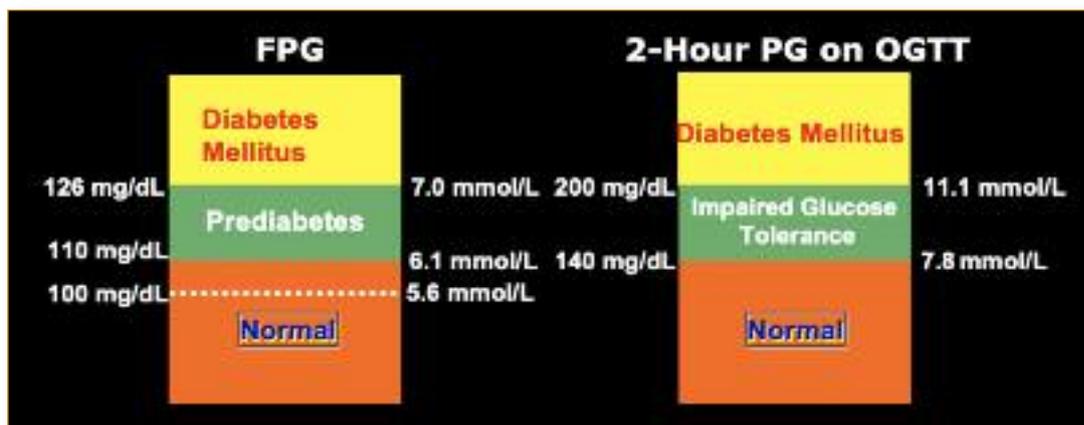


Figure 3. Current diagnostic criteria for the diagnosis of diabetes mellitus and other categories of hyperglycaemia based on FPG and 2-hour PG on OGTT.

ply based on FBG. The threshold for DM was lowered to 7.0 mmol/l (≥ 126 mg/dl) from the value of 7.8 mmol/l, set almost 20 years earlier by the World Health Organization (WHO). A new category (impaired fasting glucose-IFG) was introduced, to include patients with FBG in the range between 6.1 and 7.0 mmol/l (110 mg/dl - 126 mg/dl). Patients with IFG were supposed to be at the same risk of progression as patients with impaired glucose tolerance (IGT) according to WHO criteria (a 2 h BG during an oral glucose tolerance test (OGTT) in the range between 7.8 and 11.1 mmol/l (140 mg/dl - 200 mg/dl) (Figure 3).

In addition, in 2009 an international expert committee also recommended the use of the HbA1c assay as an additional diagnostic tool (20).

IFG is considered a pre-diabetic state. However, it is not known how many patients with thalassemia with IFG will progress over the years to diabetes (21).

During puberty and early adolescence IGT was found in a considerable proportion of TDT patients. In contrast, diabetic tolerance was infrequent and progression to DM was slow. Only 12.7% of patients with IGT developed diabetes within a period of 10 years (22).

Several models have been proposed to improve the prediction ability for future type 2 diabetes. These models are based upon established risk factors for type 2 diabetes (e.g., obesity, FPG, lipid profile, and blood pressure) (21-24). Data obtained in population studies have suggested that plasma glucose concentration determined 1 hour after OGTT can provide a better predictor for development of T2 DM than fasting or 2-hour OGTT plasma glucose (25). In particular, 1-hour OGTT plasma glucose levels of ≥ 155 mg/dL (≥ 8.6 mmol/L) have been shown to identify subjects with normal glucose tolerance (NGT) in high risk of T2 DM (25, 26).

Why is the 1-h plasma glucose concentration a better predictor for future type 2 diabetes than the 2-h plasma glucose?

Previous studies have demonstrated that subjects with hepatic insulin resistance have an increased FPG concentration and impaired suppression of hepatic glucose production during the OGTT,

resulting in an excessive rise in plasma glucose concentration at 30 and 60 min (27). In nondiabetic subjects, the decline in plasma glucose concentration at 30-60 min during the OGTT is dependent on insulin sensitivity in skeletal muscles and β -cell function (28, 29). Thus, insulin resistance in liver and skeletal muscles, as well as impaired β -cell function, would result in an increase in 1-h plasma glucose concentration. Observations on the importance of the blood glucose assessment 1 hour after glucose loading, for predicting the development of diabetes in children, were presented by Italian authors, who, as a threshold value for such a risk in juvenile obese patients, recognized a glucose level ≥ 132.5 mg/dl (≥ 7.4 mmol/l), after 1 h PG during OGTT to be indicative of impaired glucose metabolism (30).

In summary, identifying the earliest time point on the prediabetic continuum is critical to avoid the progressive and insidious deterioration in β -cells function. Large-scale population studies have consistently shown that the 1-h PG ≥ 155 mg/dl (≥ 8.6 mmol/L) during the OGTT may predict progression to type 2 diabetes and associated complications better than FPG or 2-h PG levels. This aspect, however, has not yet been explored in patients with TDT.

Is HbA1c a valid diagnostic tool for glucose abnormalities in thalassemia?

HbA1c is an excellent method for diagnosis and monitoring of diabetes. In 2009, the ADA (31), the European Association for Study of Diabetes, and the International Expert Committee suggested that HbA1c should be a gold standard for early detection of Type 2 diabetes and pre-diabetes in asymptomatic people, with cut-off value of 6.5% as a diagnosis criterion of diabetes (32). The WHO also supports that HbA1c is useful to detect diabetes but a level of $<6.5\%$ does not mean that the patient has no diabetes (36). However, the diagnosis of diabetes should be also confirmed by a glucose test.

HbA1c is a fraction of HbA that estimates the patient's plasma glucose over a prolonged period of time. The patient does not need to be fasting and blood can be taken at any time. Intra-individual variation is less than 2%. The stability of the

Hb1Ac is 8-12 weeks at room temperature after collection (33). HbA1c is also an important biomarker to predict the risk of microvascular and macrovascular complications. A reduction of HbA1c level reduces the morbidity of microvascular and macrovascular complications in diabetes (34, 35).

a. Advantages and disadvantages of HbA1c

In the general population there are several advantages and disadvantages in using HbA1c for diagnosis of diabetes (36-38). HbA1c can be measured at any time of the day and is more convenient than FPG or 2h PG in a 75 g OGTT. An HbA1c testing also avoids the day-to-day variability of glucose values as it reflects the average PG over the previous 2 to 3 months, the lifespan of a red blood cell (39). In the *Kattamis et al.* study (40) a cut-off value of 6.8-7% HbA1c was suggestive of diabetes, and values between 6 and 7% suggestive of prediabetes in patients with TDT.

However, since HbA1c measures the percentage of patients' glycosylated HbA, patients with hemoglobin variants with reduced or no HbA can exhibit false readings (41). Normally, for every 25-32 mg/dL increase in blood glucose levels, there is a 1% increase in HbA1c in patients with HbA ~95%. For thalassemia patients, a corresponding increase in HbA1c does not occur except in TDT patients who are on frequent blood transfusions and suppression

of bone marrow activity who maintain HbF below 2-3% and HbA above 90%. In addition, we are actually measuring HbA1c already present in donor transfused blood cells. In these patients HbA1c corresponds to glucose fluctuations of 4-6 weeks (the lifespan of transfused red cells). Due to this inaccuracy, other measures of glyce-mic control should be considered as a suitable assessment of long term blood glucose levels in patients who have both diabetes and hemoglobi-nopathies who are not frequently transfused. Heavy bleeding, kidney failure and liver disease can also produce false Hb1Ac results (42).

More information about appropriate assay methods to use for hemoglobin variants is available from the NGSP at www.ngsp.org <https://www.niddk.nih.gov/disclaimers> (43).

In summary, the advantages and disadvantages of Hb1Ac assessment for early detection and monitor treatment of diabetes are reported in **Table 1** (41-49).

Can we replace HbA1c with fructosamine as a diagnostic tool for glucose abnormalities in thalassemia?

Measuring serum fructosamine level has been proposed as an appropriate laboratory measure-

Table 1.

Advantages and disadvantages of hemoglobin A1c (HbA1c) test for diabetes (From ref. 41-49).

Advantages
• Convenient (measure any time of day)
• HbA1c testing and the levels are not affected acutely by stress, exercise and smoking.
• Single sample
• Patient does not need to be fasting and blood can be taken at any time
• The result of intra-individual variation is less than 2%
• Low day-to-day variability. The stability of the Hb1Ac is over 8-12 weeks at room temperature after collection
• Predicts microvascular complications
Disadvantages
• HbA1c levels may be higher in African American, Hispanic, Asian population when compared to White Caucasian individuals despite having similar plasma glucose levels.
• Although specific, HbA1c is less sensitive in diagnosing diabetes than traditional glucose diagnostic tests and criteria.
• Any condition that shortens erythrocyte survival or decreases mean erythrocyte age (e.g., recovery from acute blood loss, hemolytic anemia) will falsely lower HbA1c test results regardless of the assay method used.
• HbA1c results from patients with HbSS, HbCC, and HbSC and heterozygotes for Hb S, C, E and other abnormal HbS, must be interpreted with caution given the pathological processes of anemia, increased red cell turnover, and transfusion requirements, that adversely impact HbA1c as a marker of long-term glyce-mic control. Alternative forms of testing such as glycosylated serum protein or glycosylated albumin should be considered for these patients.

ment when monitoring glycemic control in patients with TDT and DM. A single measurement with this assay provides an assessment of glycemic control over the preceding 2-3 weeks. Therefore, fructosamine could be considered as an alternative parameter to assess glycemic control in thalassemia patients (50) but recently no relation was found between fructosamine levels and IGT in patients with β -thalassemia (51). Furthermore, some limitations with the use of fructosamine assay have been noted, including susceptibility to rapid changes in blood glucose and difficulty with standardization of the assay because albumin can be profoundly affected by disease states and drugs (52).

How can we assess insulin resistance in thalassemia?

The development of diabetes in patients with TM may be due to a combination of insulin deficiency and insulin resistance; the deficiency may be caused by iron deposition in the islet cells of pancreas, exhaustion of β cells or a combination of both, whereas insulin resistance may be due to iron overload in the liver and other parenchymal tissues (Figure 1).

Insulin is an anabolic protein-type hormone synthesized in the pancreas. It regulates the glucose shift in and out of the circulation and keeps the concentration of blood glucose in a narrow range, while glucagon, cortisol and growth hormone result in an increase of blood glucose (53). Insulin release in response to a glucose load occurs in two phases. The early phase peak, within the first 15-30 min, is responsible for limiting the initial rise in glucose upon meal ingestion. The late peak phase of insulin secretion occurs after 30 min of ingesting a meal, and may persist for several hours. This delayed burst of insulin secretion is responsible for returning glucose to baseline fasting levels. In the face of insulin resistance, the late phase of insulin secretion persists for an extended period and contributes to excessive insulin levels even after a return to the fasting state, resulting in fasting hyperinsulinemia (20).

It is reported that iron overload in β -thalassemia is associated with insulin resistance (IR). Different methods have been introduced for the assessment of IR. The gold standard method is euglycemic clamp, but it is invasive, requires expert

staff, and has very limited clinical indications. Thus, other alternative non-invasive indirect indices for IR risk assessment have been introduced. The homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA) and the quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) are the more commonly used IR surrogate. The HOMA equation is based only on two data: fasting glucose and fasting insulin [$\text{HOMA-IR} = \text{fasting insulin } (\mu\text{IU/ml}) \times \text{fasting glucose } (\text{mmol/l})/22.5$] as described by *Matthews et al.* (54). Normal values in adults are: $2.14 \pm 1.22 \text{ mmol/L } \mu\text{U/mL}$ (55). Recently the fasting triglyceride-glucose (TYG) index, which shows good correlation with euglycemic clamp, has been introduced as a simple, low cost, and accessible tool for evaluating IR. For better sensitivity and specificity in identifying IR, a TYG index cut-off value of 4.0215 was suggested by *Ansari et al.* (56).

How can we reveal early abnormalities of glucose tolerance that remain undiagnosed by OGTT screening?

a. The continuous glucose monitoring system (CGMS): New evidence

CGMS is an FDA approved device that records blood sugar levels throughout the day and night. It has the advantage of measuring glucose concentrations under the usual (day-to-day) real-life conditions of the patient. CGMS can help to identify fluctuations and trends that would otherwise go unnoticed with standard OGTT, intermittent finger stick, and HbA1c measurements (57, 58).

It is based on the measurement of the glucose concentration in the interstitial fluid and not in the blood around the tip of a needle-like glucose sensor inserted in the subcutaneous adipose tissue, mainly in the abdominal region. Subcutaneous glucose level is measured by the glucose-oxidase method, and the interstitial glucose level measured every 10 s is transferred to a monitor that estimates and shows the average blood glucose value every 5 min. The blood glucose values are calculated using software. The MiniMed Gold calculates blood glucose values in the range of 40-400 mg/dL (59).

The main differences between different CGM

systems are found in the technology used for glucose measurement and the physical quantity that is measured. A concise overview of different CGM systems can be found in *Oliver et al.* (60) and *Vaddiraju et al.* (61) reviews.

Soliman et al. (62), studied 16 adolescents with TDT (19.75 ± 3 years) using OGTT and CGMS for 3 days. Using OGTT, 25% had IFG, 12.5% had IGT and one of them had diabetes. However, using CGMS, 25% of patients had diabetes and 56% had IGT. Every patient was supplied with a glucometer (one touch ultra-machine, which uses the glucose oxidase principle for measuring capillary BG) and asked to measure BG before meals and snacks and record the values in the CGMS for better calibration. Serum ferritin concentrations were positively correlated with the fasting and 2-h BG in the OGTT ($r = 0.69, 0.43$, respectively, $P < 0.01$) as well as with the average and the maximum BG recorded by the CGMS ($r = 0.75$, and 0.64 , respectively, with $P < 0.01$). Ferritin concentrations were negatively correlated with the β -cell function ($r = -0.41$, $P < 0.01$). *El-Samahy et al.* (63) confirmed that the use of CGMS for the diagnosis of early glycemic abnormalities among pediatric patients with thalassemia was superior to other known diagnostic modalities.

Collectively, these results demonstrate that the CGMS is a useful method to detect the variability of glucose fluctuations and could offer the

opportunity for better assessment of prediabetes and diabetes in those patients at greatest risk for disease progression.

b. MRI of pancreas

Pancreatic imaging has a potential role in the assessment of iron deposition and for the prediction of the development of glycemic abnormalities and can be used as a complementary screening tool for identifying high-risk patients before irreversible pancreatic damage (8-10).

Conclusions

The complexity of diagnosis and treatment of glucose abnormalities in patients with TDT require that healthcare professionals have specific and expert knowledge to perform rigorous assessment of glucose metabolism. According to *Walshaw* (10), "a screening test should have a high sensitivity and a high specificity. Furthermore, it needs to be relevant to the condition in question, be efficient to carry out, and if possible be the 'gold standard' for that particular condition".

In most specialised Thalassemia Centres older children, adolescents and adult patients with TDT undergo regular, usually annual, screening for glucose abnormalities, according to the international recommendations, starting from the age of 10 years (**Table 2**), and in some clinical con-

Table 2.

International recommendations for the screening of changes in glucose homeostasis in transfusion depended thalassemia patients.

References	Recommendations
TIF (Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassemia (TDT), 3 rd edition, 2014.)	OGTT: Q 1 y starting at puberty and FBG every 3 months
USA (Standards of Care Guidelines for Thalassemia. 2012.)	FPG: Q 6 mo starting at 5 y OGTT: at 10, 12, 14, 16 y then Q 1 y or as indicated by FPG If FPG is greater than 110 mg/dl an oral OGTT is indicated
Canada (Guidelines for the Clinical Care of Patients with Thalassemia in Canada. 2009.)	FPG: Q 6 mo starting at puberty
UK (Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassemia in the UK. 2008.)	FPG: Q 3-6 mo starting at puberty or starting at 10 y if positive family history OGTT: Q 1 y starting at puberty or starting at 10 y if positive family history
Australia (Int Med J. 2010; 40:689-96.)	Yearly fasting blood glucose after puberty Proceed to 75g OGTT if indicated
Malaysia (Management of transfusion dependent thalassemia. 2009.)	FPG or a 2 hour OGTT should be performed annually on thalassemia patients > 10 years old.
I-CET (Indian J Endocrinol Metab. 2013; 17:8-18.)	FPG annually from the age of 5 years. A 2-h OGTT, preferably combined with insulin secretion determination, should be performed at 10, 12, 14, and 16 years of age and annually thereafter. If fasting serum glucose is >110 mg/dl, OGTT is indicated independently of patient's age

ditions by the assessment of pancreatic iron overload by T2*-weighted gradient-echo Magnetic Resonance Imaging (MRI).

If a patient with TDT develops symptoms of hyperglycaemia (polyuria, polydipsia, weight loss), blood glucose should be performed. If > 200 mg/dL (>11.0 mmol/L), then a diagnosis of DM is established without need for an OGTT.

In general, the OGTT remains the preferred screening method because it is more sensitive for diabetes than the fasting plasma glucose test although its reproducibility is poor. Measuring the 2 h post-load glucose concentration seems to be better to diagnose prediabetes, and to identify IGT. During an OGTT, morphological features of the glucose curve (monophasic curve, glucose peak >30 minutes and 1-hour glucose \geq 155 mg/dL) may be associated with higher prediabetes risk; their reproducibility and predictivity in thalassemia are unknown. However, in patients with thalassemia, these variables should be investigated in order to confirm their significant clinical implications.

The utility of HbA1c measurement is limited in patients with thalassemia and has been considered unreliable. This is because of the questionable accuracy of HbA1c in patients with homozygous hemoglobinopathies, because both hemoglobinopathies and transfusions are known to interfere with HbA1c analysis. However HbA1c, in efficiently transfused homozygous β -thalassemia patients seems valuable in diagnosis and monitoring treatment of DM (40). However, further large studies are needed.

The CGM is a method that provides constant checking of blood glucose level through measurement of glucose concentrations in the interstitial fluid. CGMS revealed pathological glucose excursions not only in patients with impaired glucose tolerance at OGTT but also in patients with a normal glycemic profile (62-66). Therefore, CGMS could be a useful tool for the early detection of hyperglycemia in patients with TDT. Nevertheless, more work is needed to establish a consensus on glucose parameters/thresholds and its correlation with clinical outcomes.

Pancreatic MRI and fasting glucose/insulin (HOMA-IR) could be a complementary screening tool, reducing the need for OGTT and identifying high-risk patients before irreversible pancreatic damage. Kosaryan *et al.* (67) have introduced a cutoff of 5.6 ms on T2*-weighted MRI of the pancreas for prediction of abnormal glucose

metabolism in TDT patients. In addition, the follow up of thalassaemic patients using pancreatic MRI together with intensive chelation therapy could help prevent the development of overt diabetes. However, it is costly and not available in all thalassemia centers.

In conclusion, further research is needed for precise evaluation of the current available guideline recommendations for the diagnosis of glucose abnormalities in patients with TDT. In resource limited settings, the introduction of novel, expensive treatment should be confirmed by robust clinical data demonstrating superiority. Therefore, the cost-effectiveness of imaging and technological development of investigations should be also considered in the preparations of guidelines.

References

1. Cappellini MD, Motta I. New therapeutic targets in transfusion-dependent and -independent thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017; 2017:278-283.
2. Old J, Hartevelde CL, Traeger-Synodinos J, *et al.* Prevention of thalassaemias and other haemoglobin disorders, vol. 1: principles. no. 18, 2nd ed. Cyprus: Publishers Thalassaemia International Federation; 2013.
3. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, *et al.* Diabetes and Glucose Metabolism in Thalassemia Major: An Update. *Expert Rev Hematol*. 2016; 9:401-408.
4. De Sanctis V, Soliman AT, Wali Y, *et al.* Selected highlights of the VIII international symposium of clinicians for endocrinopathies in thalassemia and adolescent medicine (ICET-A) on growth puberty and endocrine complications in thalassaemia. Auditorium of the Sultan Qaboos University (SQU) Muscat, 20th of December 2014. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2015; 12:313-322.
5. Au WY, Lee V, Lau CW, *et al.* A synopsis of current care of thalassaemia major patients in Hong Kong. *Hong Kong Med J*. 2011; 17:261-266.
6. Tzoulis P. Review of endocrine complications in adult patients with β -thalassaemia major. *Thalassemia Reports*. 2014; 4:51-56.
7. Pepe A, Meloni A, Rossi G, *et al.* Cardiac complications and diabetes in thalassaemia major: a large historical multicentre study. *Br J Haematol*. 2013; 163:520-527.
8. Kattamis C, Theodoridis C, Kanavakis E. Intravenous glucose tolerance, and plasma insulin response in children with homozygous beta- thalassaemia. *Aust Pediatr J*. 1982; 18:186-187.
9. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38(Supplement 1): S8-S16.
10. Walshaw M. Routine OGTT screening for CFRD - no thanks. *J R Soc Med*. 2009; 102(Suppl 1):40-44.
11. Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT. Conventional measures underestimate glycaemia in cystic fibrosis patients. *Diabet Med*. 2004; 21:691-696.

12. Noetzli LJ, Mittelman SD, Watanabe RM, et al. Pancreatic iron and glucose dysregulation in thalassemia major. *Am J Hematol* 2012;87:155-160.
13. Phillips PJ. Oral glucose tolerance testing. *Aust Fam Physician*. 2013; 41:391-393.
14. Mooy JM, Grootenhuis PA, deVries H, et al. Intraindividual variation of glucose, specific insulin and pro-insulin concentrations measured by two oral glucose tolerance tests in a general Caucasian population; The HOORN Study. *Diabetologia*. 1996; 39:298-305.
15. National Diabetes Data Group (NDDG). Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes*. 1979; 28:1039-1057.
16. World Health Organization (WHO). World Health Organization Expert Committee on Diabetes Mellitus Second Report. Technical Report Series 646. World Health Organization, Geneva, Switzerland. 1980.
17. World Health Organization (WHO). Diabetes Mellitus: report of a WHO study group. Technical Report Series No: 727. World Health Organization, Geneva; 1985.
18. American Diabetes Association (ADA) Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997; 20:1183-1197.
19. World Health Organization (WHO). Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO consultation. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Organization, Geneva; 1999.
20. The International Expert Committee. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32:1327-1334.
21. Soliman AT, Yasin M, El-Awwa A, De Sanctis V. Detection of glycemic abnormalities in adolescents with beta thalassemia using continuous glucose monitoring and oral glucose tolerance in adolescents and young adults with β -thalassemia major: Pilot study. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013; 17:490-495.
22. Kattamis C, Ladis V, Tsoussis D, et al. Evolution of glucose intolerance and diabetes in transfused patients with thalassemia. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2004; 2 (Suppl2):267-271.
23. Oh TJ, Min SH, Ahn CH, et al. Normal Glucose Tolerance with a High 1-Hour Postload Plasma Glucose Level Exhibits Decreased β -Cell Function Similar to Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes Metab J*. 2015; 39:147-153.
24. Grzyb K, Jainta N, Otto-Buczowska E. Increased Plasma Glucose Level after 1 Hour of Challenge in The Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) as an Indicator of Pre-Diabetes. *J Endocrinol Diab*. 2018; 5:1-3.
25. Abdul-Ghani MA, Williams K, DeFronzo RA, Stern M. What is the best predictor of future type 2 diabetes? *Diabetes Care*. 2007; 30:1544-1548.
26. Abdul-Ghani MA, Abdul-Ghani T, Ali N, DeFronzo RA. One-hour plasma glucose concentration and the metabolic syndrome identify subjects at high risk for future type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2008; 31:1650-1655.
27. Abdul-Ghani MA, Jenkinson CP, Richardson DK et al. Insulin secretion and action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study. *Diabetes*. 2006; 55:1430-1435.
28. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of β -cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care*. 2006; 29:1130-1139.
29. Abdul-Ghani MA, Matsuda M, Balas B, DeFronzo RA. Muscle and liver insulin resistance indexes derived from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care*. 2007; 30:89-94.
30. Manco M, Miraglia Del Giudice E, Spreghini MR, et al. 1-Hour plasma glucose in obese youth. *Acta Diabetol*. 2012; 49:435-443.
31. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *J Diabet Care*. 2013; 36:11-66.
32. World Health Organization. Package of essential noncommunicable (PEN) disease interventions for primary health care in low-resource settings. Geneva: WHO; 2010.
33. Fong A, Serra AE, Gabby L, et al. Use of hemoglobin A1c as an early predictor of gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2014; 641:1-7.
34. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993; 329:977-986.
35. Prospective UK. Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*. 1998; 352:837-853.
36. International Diabetes Federation. Report of a World Health Organization Consultation. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011; 93:299-309.
37. Nielsen AA, Petersen PH, Green A, et al. Changing from glucose to HbA1c for diabetes diagnosis: Predictive values of one test and importance of analytical bias and imprecision. *Clin Chem Lab Med*. 2014; 52:1069-1077.
38. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2012; 35:S64-71.
39. Kosecki, Sheri M, Rodgers, Philip T, et al. Glycemic Monitoring in Diabetics with Sickle Cell Plus β -Thalassemia Hemoglobinopathy. *Ann Pharmacother*. 2005; 39:1557-1560.
40. Kattamis C, Delaporta P, Dracopoulou M, et al. Credibility of HbA1c in diagnosis and management of disturbances of glucose and diabetes in transfused patients with thalassemia. *Riv Ital Med Adolesc*. 2014; 12:65-71.
41. Kosecki, Sheri M, Rodgers, Philip T, et al. Glycemic Monitoring in Diabetics with Sickle Cell Plus β -Thalassemia Hemoglobinopathy. *Ann Pharmacother*. 2005; 39:1557-1560.
42. Sickle Cell Trait and Other Hemoglobinopathies and Diabetes: Important Information for Providers. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). National Diabetes Information Clearinghouse, 2012 October. 23 July 2013. <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/hemovari-A1C/index.aspx>.
43. HbA1c methods: Effects of Hemoglobin Variants (HbC, HbS, HbE and HbD traits) and Elevated Fetal Hemoglobin (HbF). Harmonizing Hemoglobin A1c Testing. NGSP, 2013 July. 24 July 2013. <http://www.ngsp.org/interf.asp>.
44. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes statistics report, 2017. Centers for Disease Control and Prevention website. www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf. Updated

- July, 18 2017. Accessed August 1, 2017.
45. What Is Sick Cell Anemia? National Heart, Lung, and Blood Institute website. www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/Sca/SCA_WhatIs.html Posted February 1, 2011. Accessed July 27, 2012.
 46. Bry L, Chen PC, Sacks DB. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin. *Clin Chem*. 2001; 47:153-163.
 47. Lam BCW, Leung S, Tam DCC. Glycemia and Blood lipids. *JHKIMLS*. 2014; 14:23-52.
 48. Fong A, Serra AE, Gabby L, et al. Use of hemoglobin A1c as an early predictor of gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2014; 641:1-7.
 49. Choudhary A, Giardina P, Antal Z, et al. Unreliable oral glucose tolerance test and haemoglobin A1C in beta thalassaemia major--a case for continuous glucose monitoring? *Br J Haematol*. 2013; 162:132-135.
 50. Kosaryan M, Mousavi M, Roshan P. Diagnostic value of Fructosamine and glycosylated hemoglobin in estimating blood glucose level in diabetic patients with thalassaemia major. *Med Lab J*. 2013; 7:16-23.
 51. Gomber S, Bagaria A, Madhu SV, Dewan P. Glucose homeostasis markers in Beta-thalassaemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018 Apr 17. [Epub ahead of print;40:508-510].
 52. Youssef D, El Abbassi A, Jordan RM, Peiris AN. Fructosamine--an underutilized tool in diabetes management: case report and literature review. *Tenn Med*. 2008; 101:31-33.
 53. Philic N, Vinicius C, Frank A, et al. Nutrition regulation of insulin secretion and action. *J Endocrinol*. 2014; 221:105-120.
 54. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28:412-419.
 55. Bianchi C, Miccoli R, Trombetta M, et al. GENFIEV Investigators. Elevated 1-hour postload plasma glucose levels identify subjects with normal glucose tolerance but impaired β -cell function, insulin resistance, and worse cardiovascular risk profile: the GENFIEV study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98:2100-2105.
 56. Ansari AM, Bhat KG, Dsa SS, et al. Study of Insulin Resistance in Patients With β Thalassaemia Major and Validity of Triglyceride Glucose (TYG) Index. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018; 40:128-131.
 57. Soliman A, De Sanctis V, Yassin M, Elalaily R. Therapeutic use and diagnostic potential of continuous glucose monitoring systems (CGMS) in adolescents. *Adv Diabetes Metab*. 2014; 2:21-30.
 58. Soliman A, De Sanctis V, Yassin M et al. Continuous glucose monitoring system and new era of early diagnosis of diabetes in high risk groups. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014; 18:274-282.
 59. Sato J, Hirose T, Watada H. Continuous glucose monitoring system: Is it really accurate, safe and clinically useful? *J Diabetes Investig*. 2012; 3:225-230.
 60. Oliver N, Toumazou C, Cass A, Johnston D. Glucose sensors: A review of current and emerging technology. *Diabet Med*. 2009; 26:197-210.
 61. Vaddiraju S, Burgess DJ, Tomazos I, Jain FC, et al. Technologies for continuous glucose monitoring: Current problems and future promises. *J Diabetes Sci Technol*. 2010; 4:1540-1562.
 62. Soliman AT, Yasin M, El-Awwa A, De Sanctis V. Detection of glycemic abnormalities in adolescents with beta thalassaemia using continuous glucose monitoring and oral glucose tolerance in adolescents and young adults with β -thalassaemia major: Pilot study. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013; 17:490-495.
 63. El-Samahy MH, Tantawy AA, Adly AA, et al. Evaluation of continuous glucose monitoring system for detection of alterations in glucose homeostasis in pediatric patients with β -thalassaemia major. *Pediatr Diabetes*. 2019; 20:65-72.
 64. Albaker WI, Yousef AA, Khamis AH, et al. The continuous glucose monitoring system (CGMS) in patients with beta-thalassaemia major. *Saudi J Med Med Sci*. 2013; 1:88-93.
 65. Kosecki SM, Rodgers PT, Adams MB. Glycemic monitoring in diabetics with sickle cell plus beta-thalassaemia hemoglobinopathy. *Ann Pharmacother*. 2005; 39:1557-1560.
 66. Rimondi F, Banin P, Gamberini MR, De Sanctis V. The continuous glucose monitoring system (CGMS) in patients with beta-thalassaemia major and impaired glucose homeostasis: preliminary results. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2008; 6:S190-S192.
 67. Kosaryan M, Rahimi M, Darvishi-Khezri H, et al. Correlation of Pancreatic Iron Overload Measured by T2*-Weighted Magnetic Resonance Imaging in Diabetic Patients with β -Thalassaemia Major. *Hemoglobin*. 2017; 41:151-156.

Correspondence:

Vincenzo De Sanctis, MD

Pediatric and Adolescent Outpatient Clinic

Accredited Quisisana Hospital

44121 Ferrara (Italy)

E-mail: vdesanctis@libero.it

Istruzioni agli Autori

Obiettivo della rivista

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

Front line accetta contributi, esperienze di medici e non medici che si occupano di adolescenti.

Per questa rubrica non sono necessari l'abstract e la bibliografia.

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

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

Preparazione degli articoli

Il primo Autore deve dichiarare all'Editor in Chief che i contributi sono inediti ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente anche in materia di etica della ricerca (Vedi http://www.icmje.org/urm_main.html).

La redazione si riserva di modificare i testi nella forma per uniformarli alle caratteristiche della rivista.

Gli articoli devono essere dattiloscritti con doppio spazio su fogli A4 (210 x 297 mm), lasciando 20 mm per i margini superiore, inferiore e laterali.

La prima pagina deve contenere: titolo, nome e cognome (per esteso) degli Autori, istituzione di appartenenza e relativo indirizzo (telefono, fax, indirizzo di posta elettronica).

La seconda pagina deve contenere un **riassunto in italiano ed in inglese, il titolo in inglese e 2-5 parole chiave in italiano ed in inglese**.

Per la bibliografia, che deve essere essenziale (limitata ad un massimo di 25 voci), attenersi agli "Uniform Requirements for Manuscript submitted to Biomedical Journals" (New Eng J Med 1997; 336:309).

Le referenze bibliografiche devono essere numerate progressivamente nell'ordine in cui sono citate nel testo (in numeri arabi tra parentesi).

I titoli delle riviste devono essere abbreviate secondo lo stile utilizzato nell'*Index Medicus* (la lista può essere eventualmente ottenuta al seguente sito web:

<http://www.nlm.nih.gov>).

Per gli articoli con più Autori vanno riportati i primi tre seguiti da *et al.*

La lunghezza del testo deve essere compresa tra 1.500 e 2.500 parole.

1. I manoscritti devono essere preparati seguendo rigorosamente le norme per gli Autori.
2. Gli Autori, se necessario, devono indicare che lo studio è stato approvato dal Comitato Etico, che è stato ottenuto il consenso informato scritto per lo studio ed il permesso per la pubblicazione nel testo di eventuali fotografie del paziente.
3. L'Autore è tenuto a dichiarare l'eventuale presenza di conflitti di interesse, la quale sarà segnalata in caso di pubblicazione.

4. L'articolo verrà sottoposto al giudizio di due Referee ed eventualmente dell'Editor in Chief.

5. Gli Autori dovranno seguire le raccomandazioni riportate nel sito http://www.icmje.org/urm_main.html per la preparazione dei lavori scientifici e gli aspetti etici della ricerca.

La pubblicazione dei lavori scientifici è gratuita.

Articoli standard di riviste

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

Articoli con organizzazioni come autore

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

Articoli in supplementi al fascicolo

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

Libri

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

Capitolo di un libro

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

Figure e Tabelle

Per le illustrazioni tratte da altre pubblicazioni è necessario che l'Autore fornisca il **permesso scritto di riproduzione**.

Le figure (disegni, grafici, schemi, fotografie) devono essere numerate con numeri arabi secondo l'ordine con cui vengono citate nel testo ed accompagnate da didascalie redatte su un foglio separato.

Le fotografie possono essere inviate come immagini elettroniche (formato JPEG o TIFF).

Ciascuna tabella deve essere redatta su un singolo foglio, recare una didascalia ed essere numerata con numeri arabi secondo l'ordine con cui viene citata nel testo.

Come e dove inviare gli articoli

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

Dott Gabriella Pozzobon

Presidente SIMA ed Editor in Chief

Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescenza

e-mail: gabriella.pozzobon@hsr.it

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

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

Con il Patrocinio di



Patrocini richiesti

USL Umbria 2

Comune di Spoleto

Ordine dei Medici
e degli Odontoiatri
della Provincia
di Perugia

SIEDP

VI CORSO NAZIONALE DI ADOLESCENTOLOGIA S.I.M.A.



SPOLETO
30 NOVEMBRE 2019

Albornoz Palace Hotel

Faculty

Carlo **ALFARO** | CASTELLAMMARE DI STABIA

Stefania **BERNACCHI** | PERUGIA

Serenella **CASTRONUOVO** | ROMA

Valentino **CHERUBINI** | ANCONA

Salvatore **CHIAVETTA** | PALERMO

Giuseppe **CHIUMELLO** | MILANO

Alfredo **CRESCENZI** | FOLIGNO

Laura **DALLA RAGIONE** | PERUGIA

Luca **DE FRANCISCIS** | SALERNO

Susanna **ESPOSITO** | PERUGIA

Giovanni **FARELLO** | L'AQUILA

Piernicola **GAROFALO** | PALERMO

Rossella **GAUDINO** | VERONA

Armando **GROSSI** | ROMA

Simonetta **MARUCCI** | SPOLETO

Beatrice **MESSINI** | FOLIGNO

Maurizio **MORLUPO** | SPOLETO

Sabino **PESCE** | BARI

Gabriella **POZZOBON** | MILANO

Margherita **SARDO INFIRRI** | SPOLETO

Stefano **STAGI** | FIRENZE

Maurizio **STEFANELLI** | SPOLETO

Rosalba **TRABALZINI** | ROMA

Grazia Maria **UBERTINI** | ROMA

Andrea **VANIA** | ROMA

Informazioni Generali

SEDE DEL CONVEGNO

Albornoz Palace Hotel
Viale Giacomo Matteotti, 16 - Spoleto (PG)
Tel. 0743.221221

ISCRIZIONE

L'iscrizione è gratuita e obbligatoria.
Iscrizione on-line dal sito www.etruscaconventions.com
entro il **25 Novembre 2019**

ECM

Evento N. 810-271006.
Sono stati assegnati n. 6 crediti ECM per Medico Chirurgo (discipline: Neuropsichiatria Infantile, Endocrinologia, Malattie Metaboliche e Diabetologia, Medicina Generale, Scienze dell'Alimentazione e Dietetica, Pediatria -PLS-, Pediatria, Psichiatria), Psicologo, Biologo, Dietista, Infermiere. Per richiedere i crediti ECM si dovrà partecipare interamente al Congresso ed aver risposto correttamente al questionario

SEGRETERIA SCIENTIFICA

Simonetta MARUCCI, Gabriella POZZOBON

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA E PROVIDER ECM n° 810



ETRUSCA
CONVENTIONS ◆

Via Bonciario 6/8 - 06123 Perugia
tel. / fax 075.5722232 - info@etruscaconventions.com
www.etruscaconventions.com

• CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI •

ABOCA
ELI LILLY ITALIA



GUNA

MERCK

METAGENICS ITALIA

NOVONORDISK

PFIZER

SANDOZ A Novartis Division

Programma

08.30 Registrazione dei partecipanti

09.00 Saluto delle Autorità

PRIMA SESSIONE

Moderatori: Salvatore **CHIAVETTA**, Luca **DE FRANCISCIS**, Susanna **ESPOSITO**

09.30 Il pediatra e l'adolescente: quando e come intercettare i segnali di disagio S. **CASTRONUOVO**

09.50 Percezione della qualità della vita in adolescenza G. **FARELLO**

10.10 L'età di transizione: dati relativi al territorio umbro B. **MESSINI**

10.30 Discussione

10.45 Coffee break

11.15 **Lettura** *L'adolescente: problemi vecchi e nuovi* G. **POZZOBON**

Moderatore: Valentino **CHERUBINI**

SECONDA SESSIONE

Moderatori: Stefania **BERNACCHI**, Giuseppe **CHIUMELLO**, Alfredo **CRESCENZI**

11.50 Adolescenti con pregressa storia oncologica: terapie sostitutive dall'ormone della crescita all'osso A. **GROSSI**

12.10 Riconoscere e riconoscersi: il cammino di identità di genere in età evolutiva P. **GAROFALO**

12.30 Interferenti endocrini e disturbi dello sviluppo R. **GAUDINO**

12.50 Discussione

13.00 Pausa

TERZA SESSIONE

Moderatori: Maurizio **MORLUPO**, Sabino **PESCE**

14.30 DCA dell'età evolutiva e comorbidity psichiatrica L. **DALLA RAGIONE**

14.50 Aggressività: stato emotivo naturale da educare R. **TRABALZINI**

15.10 Discussione

QUARTA SESSIONE

Moderatori: Margherita **SARDO INFIRRI**, Stefano **STAGI**, Maurizio **STEFANELLI**,

15.20 Microbiota intestinale e relazione con obesità infantile C. **ALFARO**

15.40 Nutraceutica: un supporto per contenere i danni da malnutrizione S. **MARUCCI**

16.00 Le sirene etiche: quale impatto sull'alimentazione dell'adolescente? A. **VANIA**

16.20 Discussione

16.40 Take Home Message G.M. **UBERTINI**

17.00 Compilazione questionario ECM

17.30 Chiusura del Congresso

17.40 Assemblea Soci S.I.M.A.

Con il Patrocinio di



È stato richiesto il Patrocinio di:
Regione Lombardia - ATS Milano, SIP, Ospedale
San Raffaele, Università Vita-Salute San Raffaele,
FNOMCeO, OMCeO, SICuPP, SIE, SIEDP, CODAJIC

3^o

Corso Residenziale di *Adolescentologia*

Sabato 14 Dicembre 2019

Segrate (MI) | Hotel NH Milano 2

RAZIONALE E OBIETTIVO

Il Corso Residenziale di Adolescentologia ha come obiettivo il continuo miglioramento e aggiornamento delle conoscenze e competenze di chi si prende cura di questa peculiare fase della vita, una sorta di "terra di mezzo", con bisogni di salute e psico-sociali spesso misconosciuti e sottovalutati. Molti i temi che saranno oggetto di approfondimento in un'ottica interattiva e multidisciplinare che prevede un proficuo e arricchente e reciproco scambio di vedute tra i partecipanti. Nella sessione "Straniero del corpo" si tratteranno le diverse tematiche relative all'identità sessuale sia dal punto di vista medico che psicologico e legale; Il tema risulta estremamente attuale poiché è in continuo aumento il numero di adolescenti che vivono tale problematica e chiedono di poter cambiare sesso. In seno al corso saranno affrontati i vari cambiamenti sociali e psicologici generati da una realtà sempre più tecnologica, telematica e "iperconnessa" e verranno affrontate anche le tematiche delle vecchie e nuove abitudini degli adolescenti. Verrà dedicato un approfondimento alle problematiche del cambiamento del corpo in termini sia di accrescimento che di sviluppo puberale valutando l'aspetto diagnostico e terapeutico. Interessante e multidisciplinare la sessione dedicata alle domande più frequentemente rivolte dagli adolescenti al ginecologo, andrologo e urologo circa le prime esperienze sessuali in termini di contraccezione, contraccezione d'emergenza, prevenzione malattie sessualmente trasmissibili, potenza sessuale e molti altri aspetti. Per mantenere l'approccio trasversale, verranno affrontate le tematiche del bilancio energetico e della nutrizione, delle problematiche ortopediche nella fase di transizione e le patologie adolescenziali di origine neonatale. Sarà dedicata una sessione all'approccio dell'adolescente in ambulatorio sia per l'aspetto psicologico che per le modalità comunicative che per l'aspetto clinico. Medici dell'adulto, pediatri di libera scelta e psicologi si confronteranno in questi aspetti spesso sottovalutati. Ampio spazio verrà dedicato alla presentazione e discussione di casi clinici favorendo lo scambio di esperienze e di opinioni tra diversi specialisti. Confronteremo inoltre la realtà italiana con la realtà anglosassone, per valutare differenze e spunti di confronto. L'adolescentologia necessita di un approccio globale, olistico e trasversale e con questo Corso si cerca raggiungere tale obiettivo.

PROGRAMMA

- 08.30 Registrazione dei partecipanti
- 08.45 Apertura dei lavori e saluti delle autorità

SESSIONE I

STRANIERO DEL CORPO: IDENTITÀ SESSUALE

Moderatori: L. Iughetti, Modena - G. Chiumello, Milano - P. Garofalo, Palermo

- 09.10 Lettura dell'identità sessuale nella generazione Z
M. Di Grazia, Milano
- 09.30 Approccio clinico-terapeutico nelle disforie di genere
G. Russo, Milano
- 09.50 Frontiere del corpo, frontiere del diritto: gli strumenti di tutela giuridica dell'identità sessuale dell'adolescente
G. Cardaci, Milano
- 10.10 Discussione plenaria sui temi trattati
- 10.25 Coffee break

SESSIONE II

ADOLESCENTI DEL XXI SECOLO

Moderatori: A. Salvatoni, Varese - L. Parola, Milano

- 10.40 Adolescenza: cosa è cambiato?
G. Pozzobon, Milano
- 11.00 La solitudine di una generazione iperconnessa
M. Lancini, Milano
- 11.20 Discussione sui temi trattati

SESSIONE III

DA CRISALIDE A FARFALLA: LUCI E OMBRE

Moderatori: G. Weber, Milano - R. Lanzi, Milano

- 11.30 Ritardo dello sviluppo puberale: dalla diagnosi alla terapia
R. Gaudino, Verona
- 11.50 Bassa statura in adolescenza: quando trattare con ormone della crescita
A. Grossi, Roma
- 12.10 Discussione sui temi trattati

SESSIONE IV

DALLA TEORIA ALLA PRATICA

Moderatori: B. Predieri, Modena - P. Sgaramella, Milano - C. Mameli, Milano

- 12.20 Comunicazioni orali: presentazione e discussione
- 13.10 Lunch
- 14.10 **LETTURA:** Adolescenti in transizione: esperienza in Inghilterra
A. Albanese, Londra - Moderatore: N. Masera, Monza

- 14.30 Discussione sul tema trattato in precedenza

SESSIONE V

PROBLEMATICHE EMERGENTI

Moderatori: M. Agosti, Varese - D. Cirillo, Milano - G. Grugni, Verbania

- 14.33 Problematiche adolescenziali di origine neonatale
G. Barera, Milano
- 14.55 Ortopedia in adolescenza: solo problemi di curve?
M. De Pellegrin, Milano

- 15.15 Bilancio energetico e nutrizione in adolescenza
F. Muratori, Como

- 15.35 Discussione sui temi trattati

SESSIONE VI

DEBUTTO DELLA SESSUALITÀ

Moderatori: L. Guazzarotti, Padova - G. Farello, L'Aquila - P. Gallia, Milano

- 15.50 Cosa chiede l'adolescente al ginecologo
M. Origoni, Milano
- 16.10 Cosa chiede l'adolescente all'andrologo
M. Sulpasso, Verona
- 16.30 Cosa chiede l'adolescente all'urologo
A. Lesma, Milano
- 16.50 Discussione sui temi trattati

SESSIONE VII

L'ADOLESCENTE IN AMBULATORIO

Moderatori: M. Picca, Milano - M. Zocchi, Milano

- 17.05 Come parlare all'adolescente durante le visite
A. Ogliari, Milano
- 17.25 Campanelli d'allarme da non sottovalutare in ambulatorio
P. Manzoni, Monza Brianza
- 17.45 Discussione plenaria sui temi trattati
- 17.55 Compilazione dei questionari ECM
- 18.10 Chiusura dei lavori

INFORMAZIONI

Responsabile Scientifico

Dr.ssa Gabriella Pozzobon

Pediatra

Dipartimento Materno-Infantile

Centro di Endocrinologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza

IRCCS Ospedale San Raffaele

Università Vita-Salute San Raffaele

Segreteria Organizzativa e Provider ECM

DueCi Promotion S.r.l.

Via L. C. Farini, 28 - 40124 Bologna

Tel. 366/9608541 - Fax 051/247165

cvella@duecipromotion.com

www.duecipromotion.com

Sede

NH MILANO 2

Via Fratelli Cervi

20090 Segrate (MI)

Crediti Formativi ECM

DueCi Promotion S.r.l., Provider ECM n. 1463, ha accreditato il Corso con ID 275771 assegnando n. 7 crediti ECM per n. 100 partecipanti alle seguenti figure professionali:

- **Biologo**
- **Dietista**
- **Infermiere**
- **Infermiere pediatrico**
- **Medico Chirurgo** specializzato in: *Chirurgia pediatrica, Endocrinologia, Ginecologia e ostetricia, Medicina dello sport, Medicina interna, Medicinale generale (Medici di famiglia), Neuropsichiatria infantile, Ortopedia e traumatologia, Pediatria, Pediatria (Pediatri di libera scelta), Psichiatria, Psicoterapia, Scienze dell'alimentazione e dietetica, Urologia*
- **Psicologo** specializzato in: *Psicoterapia, Psicologia*

* Si ricorda che ai fini dell'acquisizione dei crediti formativi ECM è obbligatorio aver preso parte all'intero evento formativo (100% dell'attività formativa); aver compilato la documentazione in ogni sua parte; aver superato il questionario di valutazione ECM (minimo 75% di risposte esatte).

Con il contributo non condizionante di

