

Rivista Italiana **MEDICINA** di dell' **Adolescenza**

Indexed in
EMBASE/Compendex/Geobase/SCOPUS

**Minori, generazione di immigrazione, uso di sostanze e problemi di salute:
Risultati preliminari di uno studio multicentrico italiano**

Raimondo Maria Pavarin

La valutazione endocrinologica del varicocele in età adolescenziale

Evelina Maines, Grazia Morandi, Paolo Cavarzere, Franco Antoniazzi, Rossella Gaudino

Dentistry and eating disorders: a comprehensive concept of health care

Adelaide Conti, Paola Delbon, Laura Laffranchi, Corrado Paganelli

ESPERIENZA SUL CAMPO

Oltre la visita di idoneità agonistica

Marco Bologna

FRONTLINE

Insegnategli a perdere: dedicato ai genitori

Fabio Franchini

MAGAM NEWS

**Glutathione S-transferase gene deletions and their effect on iron status
in egyptian children with β -thalassemia major**

Manal M. Adb-Elgawad, Rania S. Swelem, Dalia A. Elneily, Ashraf Soliman, Vincenzo De Sanctis

Endo-Thal

**Credibility of HbA1c in diagnosis and management of disturbances
of glucose and diabetes in transfused patients with thalassemia**

Christos Kattamis, Polyxeni Delaporta, Maria Dracopoulou, George Paleologos,
George P. Chrousos, Ioannis Papassotiropoulos, Antonios Kattamis

Periodico quadrimestrale - Poste Italiane S.p.A. - Spedizione in abbonamento postale - D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n. 46) - Art. 1, comma 1 DGB Milano

ORGANO UFFICIALE

sima
SOCIETÀ ITALIANA di MEDICINA dell' ADOLESCENZA

SCRIPTA
MANENT
EDIZIONI

RILASTIL SMAGLIATURE

ANCHE LE PELLI PIÙ SENSIBILI
SI AFFIDANO AL NUMERO 1*

Ricerca Prevenzione Trattamento Sicurezza Tollerabilità Eccellenza



* IMS Dataview Multichannel View, Canale Farmacia, Mercato prodotti Rassodanti ed Antismagliature (82F2), Totale Italia, Vendite a Valore, MAT 06-2013
** Ognuno inferiore a una parte per milione. Piccole quantità possono essere responsabili di sensibilizzazione cutanea.

Adolescenza, gravidanza, variazioni di peso importanti o repentine favoriscono la comparsa delle smagliature. Da oltre 40 anni, Rilastil Smagliature rappresenta per milioni di donne la soluzione a questo problema. Oggi la linea si arricchisce di un nuovo prodotto, appositamente formulato per le pelli ipersensibili, intolleranti, reattive e soggette a pruriti o allergie, che previene e contrasta le smagliature, evitando ogni forma di sensibilizzazione cutanea. Efficace, testato, sicuro: Rilastil Smagliature.

IN FARMACIA



RILASTIL®
LABORATORI MILANO



ECM e pubblicazione di articoli scientifici/libri

In questi ultimi tre anni (2011-2013) è stato necessario per i professionisti del settore sanitario acquisire 150 crediti formativi (50 crediti annuali, minimo 25 massimo 75) per poter portare a compimento l'aggiornamento obbligatorio previsto dal Ministero della Salute

I Medici possono ottenere i crediti ECM attraverso gli eventi formativi residenziali (congressi, conferenze, seminari) ed i corsi a distanza (FAD) accreditati dalla Commissione Nazionale per la Formazione Continua (CNFC).

I crediti ECM erogati dai corsi FAD rilasciati dalle Regioni e dalle Province autonome sono riconosciuti solo per i professionisti che operano sul territorio dell'ente accreditante. Invece i crediti ECM erogati dalla Commissione Nazionale per la Formazione Continua (CNFC) valgono su tutto il territorio nazionale.

La Determina del 17 Luglio 2013 ha stabilito le regole per gli esoneri, esenzioni, conferenze, tutoraggio, formazione all'estero, autoapprendimento, formazione sul campo, pubblicazione di articoli scientifici/libri, modalità di registrazione e certificazione.

Per la pubblicazione di articoli scientifici e libri, l'attribuzione dei crediti avviene da parte dell'Ordine, Collegio in base ai seguenti punteggi:

- Citazioni su riviste riportate nel Citation Index (C.I.)
 - primo nome 3 crediti
 - altro nome 1.0 credito.
- Pubblicazioni su riviste non citate su C.I. ed atti di congressi nazionali o internazionali
 - primo nome 1.0 credito
 - altro nome 0.5 credito.
- Capitoli di libri e monografie
 - primo nome 2 crediti
 - altro nome 1 credito.

L'Ordine/Collegio esaminata la documentazione esibita, rilascia un'attestazione sui crediti erogati inviandone comunicazione per via informatica al CO.GE.A.PS (Consorzio Gestione Anagrafica delle Professioni Sanitarie - (<http://www.differentweb.it/news>) e all'Ente accreditante..



Il CO.GE.A.PS è deputato alla gestione dell'anagrafe nazionale dei crediti formativi, che avrà il compito di trasmettere a tutti gli Ordini, Collegi, Associazioni professionali e rispettive Federazioni, i dati necessari affinché gli stessi possano certificare al termine del triennio formativo i crediti acquisiti.

Il CO.GE.A.PS riunisce le Federazioni Nazionali degli Ordini e dei Collegi e le Associazioni dei professionisti della salute (attualmente in totale 29 diverse organizzazioni), che partecipano al programma di Educazione Continua in Medicina.

Ogni Operatore Sanitario, per visualizzare la propria situazione formativa, può usufruire del servizio "myECM" presente da qualche mese sul sito di Age.na.s. Nella propria area di "myECM" è possibile: verificare l'am-

montare dei crediti ECM acquisiti (suddivisi per anno e tipo di offerta formativa), consultare l'elenco degli eventi formativi per i quali si sono conseguiti crediti nel corso del triennio, esprimere una valutazione sui corsi frequentati, consultare l'elenco di eventi di prossimo svolgimento per la propria professione (<http://www.differentweb.it/news>).

Le sanzioni disciplinari, per il mancato conseguimento dei crediti ECM, saranno previste dai rispettivi ordini professionali, in base alle direttive che verranno emanate dalla Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri.

In conclusione, "la partecipazione alle attività di formazione continua costituisce requisito indispensabile per svolgere attività professionale in qualità di dipendente o libero professionista, per conto delle aziende ospedaliere, delle università, delle unità sanitarie locali e delle strutture sanitarie private, i contratti collettivi nazionali di lavoro del personale dipendente e convenzionato individuano specifici elementi di penalizzazione, anche di natura economica, per il personale che nel triennio non ha conseguito il minimo di crediti formativi stabilito dalla Commissione Nazionale" (D.Lgs 502/1992, art. 16 bis-sexies, ed in particolare dall'art. 16 quater - Incentivazione alla formazione continua).

Secondo le ultime dichiarazioni rilasciate durante la Conferenza ECM di Roma, anche per il 2014-2017 si dovrebbe vedere confermata la quota di 150 CF, ma ancora non si sa se sarà possibile usufruire del recupero di eventuali crediti in esubero del triennio precedente.

La Rivista Italiana di Medicina della Adolescenza (RIMA) non solo offre l'opportunità di un periodico aggiornamento professionale nel campo della adolescentologia e delle patologie croniche ma anche la possibilità di acquisire crediti formativi. La RIMA è una rivista scientifica peer-reviewed, recensita su EMBASE, Compendex, Geobase/SCOPUS. Non prevede alcun costo per la pubblicazione degli articoli scientifici, a differenza di quanto viene richiesto dalle altre riviste scientifiche online.

Mi auguro, pertanto, che questa ulteriore opportunità che viene offerta ai professionisti del settore sanitario possa stimolare non solo il Vostro interesse ma anche un'attiva partecipazione con l'invio di originali articoli scientifici, review, esperienze sul campo, news and views e casi clinici.

Recentemente, con l'Editore Scripta Manent di Milano e la dr.ssa Bernadette Fiscina abbiamo seguito il complesso percorso che viene richiesto per l'inserimento delle riviste scientifiche in PubMed. La Commissione esaminatrice di PubMed segue criteri di inclusione molto restrittivi e si riunisce 2 volte all'anno. Se la RIMA raggiungerà questo obiettivo ci sentiremo tutti molto gratificati per il lavoro che viene svolto da 11 anni, se questo non dovesse avvenire continueremo a lavorare sempre con lo stesso entusiasmo ed impegno per continuare ad offrire ai Lettori una Rivista Scientifica di buona qualità.

Vincenzo De Sanctis

NEWSLETTER

Announcement

We are updating our previous survey on the prevalence of cancer in patients with congenital IGF-1 deficiency (Laron syndrome - primary GH insensitivity), congenital IGHD, GHRH-R mutation, IGF-I gene deletion, IGF-1R mutation, congenital MPHD). Steurman et al. European Journal of Endocrinology. 2011; 164:485-489, DOI: 10.1530/EJE-10-0859. If you are following any relevant patients please contact us (e-mail: rachels112@gmail.com) to receive a simple questionnaire.

Prof. (emer) Zvi Laron

Rivista Italiana MEDICINA di dell' Adolescenza

ORGANO UFFICIALE

**DIRETTORE SCIENTIFICO**

Vincenzo De Sanctis (Ferrara)

COMITATO DI REDAZIONE

Silvano Bertelloni (Pisa)
Giampaolo De Luca (Amantea, Cosenza)
Bernadette Fiscina (New York, USA)
Giuseppe Raiola (Catanzaro)
Tito Livio Schwarzenberg (Roma)

COMITATO EDITORIALE

Antonietta Cervo (Pagani, Salerno)
Salvatore Chiavetta (Palermo)
Michele De Simone (L'Aquila)
Teresa De Toni (Genova)
Piernicola Garofalo (Palermo)
Maria Rita Govoni (Ferrara)
Domenico Lombardi (Lucca)
Carlo Pintor (Cagliari)
Luigi Ranieri (Catanzaro)
Leopoldo Ruggiero (Lecce)
Giuseppe Saggese (Pisa)

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Magdy Omar Abdou (Alexandria, Egypt)
Mujgan Alikasifoglu (Istanbul, Turkey)
Mike Angastiniotis (Nicosia, Cyprus)
German Castellano Barca (Torrelavega, Spain)
Elsaid Bedair (Doha, Qatar)
Monica Borile (El Bolson, Argentina)
Roberto Curi Hallal (Rio de Janeiro, Brasil)
Yardena Danziger (Petah-Tiqva, Israel)
Oya Ercan (Istanbul, Turkey)
Helena Fonseca (Lisbon, Portugal)
Daniel Hardoff (Haifa, Israel)
Christos Kattamis (Athens, Greece)
Nogah Kerem (Haifa, Israel)
Karaman Pagava (Tbilisi, Georgia)
Praveen C. Sobti (Ludhiana - Punjab, India)
Ashraf Soliman (Doha, Qatar)
Joan-Carles Suris (Lausanne, Switzerland)

SEGRETARIA DI REDAZIONE

Luana Tisci (Ferrara)

STAFF EDITORIALE

Direttore Responsabile Pietro Cazzola
Direzione Generale Armando Mazzù
Direzione Marketing Antonio Di Maio
Consulenza Grafica Piero Merlini
Impaginazione Stefania Cacciaglia



Scripta Manent s.n.c.

Via Bassini, 41 - 20133 Milano
Tel. 0270608091 - 0270608060 / Fax 0270606917
E-mail: scriman@tin.it

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

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

A.N.E.S.
ASSOCIAZIONE NAZIONALE
EDITORIA PERIODICA SPECIALIZZATA



Abbonamento annuale (3 numeri) Euro 30,00.

Pagamento: conto corrente postale n. 1010097192 intestato a: Edizioni Scripta Manent s.n.c., via Bassini 41, 20133 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.

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 Bassini, 41 - 20133 Milano

Sommario

Editoriale pag. 37

Vincenzo De Sanctis

Minori, generazione di immigrazione, uso di sostanze e problemi di salute:**Risultati preliminari di uno studio multicentrico italiano** pag. 41

Raimondo Maria Pavarin

La valutazione endocrinologica**del varicocele in età adolescenziale** pag. 46

Evelina Maines, Grazia Morandi,
Paolo Cavarzere, Franco Antoniazzi, Rossella Gaudino

Dentistry and eating disorders:**a comprehensive concept of health care** pag. 51

Adelaide Conti, Paola Delbon,
Laura Laffranchi, Corrado Paganelli

ESPERIENZA SUL CAMPO**Oltre la visita di idoneità agonistica** pag. 54

Marco Bologna

FRONTLINE**Insegnategli a perdere: dedicato ai genitori** pag. 59

Fabio Franchini

MAGAM NEWS**Glutathione S-transferase gene deletions and their effect on iron status****in egyptian children with β -thalassemia major** pag. 60

Manal M. Adb-Elgawad, Rania S. Swelem,
Dalia A. Elneily, Ashraf Soliman, Vincenzo De Sanctis

Endo-Thal

Credibility of HbA1c in diagnosis and management of disturbances of glucose and diabetes**in transfused patients with thalassemia** pag. 65

Christos Kattamis, Polyxeni Delaporta,
Maria Dracopoulou, George Paleologos,
George P. Chrousos, Ioannis Papassotiropoulos, Antonios Kattamis



Omnitrope 10 mg/1,5 ml soluzione iniettabile

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Omnitrope 10 mg/1,5 ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione contiene 6,7 mg di somatropina* (corrispondenti a 20 UI). Una cartuccia contiene 1,5 ml, corrispondenti a 10 mg di somatropina* (30 UI). *prodotta da *Escherichia coli* con tecniche di DNA ricombinante. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in una cartuccia per SurePal 10. La soluzione è limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche Lattanti, bambini e adolescenti - Disturbi della crescita da insufficiente secrezione dell'ormone della crescita (*growth hormone deficiency*, GHD). - Disturbi della crescita associati alla sindrome di Turner. - Disturbi della crescita associati ad insufficienza renale cronica. - Disturbi della crescita (punteggio di deviazione standard (SDS) dell'altezza attuale < -2,5 e SDS dell'altezza corretta in base alla statura dei genitori < -1) in bambini/adolescenti di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA) con peso e/o lunghezza alla nascita inferiore a -2 deviazioni standard (SD), che non abbiano presentato una ripresa della crescita (velocità di crescita SDS < 0 durante l'ultimo anno) nei primi 4 anni o successivamente. - Sindrome di Prader-Willi (PWS) per il miglioramento della crescita e della struttura corporea. La diagnosi di PWS deve essere confermata da specifiche analisi genetiche appropriate. **Adulti** - Terapia sostitutiva in adulti con marcato deficit dell'ormone della crescita. - **Esordio in età adulta:** pazienti affetti da grave deficit dell'ormone della crescita associato a deficit ormonali multipli dovuti a una patologia ipotalamica o ipofisaria nota, che presentano la carenza di almeno un ormone pituitario noto, che non sia la prolattina. Questi pazienti devono effettuare un test dinamico idoneo per la conferma della diagnosi o per l'esclusione del deficit dell'ormone della crescita. - **Esordio in età infantile:** pazienti con deficit dell'ormone della crescita durante l'infanzia per cause congenite, genetiche, acquisite o idiopatiche. Nei pazienti con GHD a esordio in età infantile, la capacità di secrezione dell'ormone della crescita deve essere riesaminata dopo il completamento dello sviluppo in altezza. Nei pazienti con alta probabilità di GHD persistente, ad esempio a seguito di cause congenite o di una patologia o lesione ipofisaria/ipotalamica, un SDS < -2 del fattore di crescita insulino-simile I (IGF-I) in assenza di trattamento con l'ormone della crescita per almeno 4 settimane deve essere considerato una prova sufficiente di GHD marcata. In tutti gli altri pazienti devono essere effettuati dosaggi dell'IGF-I e un test di stimolazione dell'ormone della crescita. **4.2 Posologia e modo di somministrazione** La diagnosi e la terapia con somatropina devono essere iniziate e seguite da personale medico qualificato e con esperienza nella diagnosi e nel trattamento di pazienti con disturbi della crescita. **Posologia Popolazione pediatrica** La posologia e il regime di somministrazione devono essere personalizzati. **Disturbi della crescita dovuti a secrezione insufficiente dell'ormone della crescita nei pazienti pediatrici** In genere è consigliata una dose pari a 0,025 - 0,035 mg/kg di peso corporeo/die o 0,7 - 1,0 mg/m² di superficie corporea/die. Sono state usate anche dosi più elevate. Se la GHD a esordio in età infantile persiste nell'adolescenza, il trattamento deve proseguire per ottenere uno sviluppo somatico completo (ad es. composizione corporea, massa ossea). Per il monitoraggio, il raggiungimento di un picco normale di massa ossea, definito da un punteggio T > -1 (standardizzato rispetto al picco medio di massa ossea nell'adulto, misurato tramite assorbimetria a raggi X a doppia energia tenendo in considerazione il sesso e l'etnia), è uno degli obiettivi terapeutici nel periodo di transizione. Per le indicazioni sul dosaggio si rimanda al paragrafo dedicato agli adulti riportato sotto. **Sindrome di Prader-Willi per il miglioramento della crescita e della struttura corporea nei pazienti pediatrici** In genere è consigliata una dose pari a 0,035 mg/kg di peso corporeo/die o 1,0 mg/m² di superficie corporea/die. Non si deve superare la dose giornaliera di 2,7 mg. Il trattamento non deve essere somministrato ai pazienti pediatrici con velocità di crescita inferiore a 1 cm all'anno e prossimi alla saldatura delle epifisi. **Disturbi della crescita dovuti alla sindrome di Turner** In genere è consigliata una dose pari a 0,045 - 0,050 mg/kg di peso corporeo/die o 1,4 mg/m² di superficie corporea/die. **Disturbi della crescita in pazienti con insufficienza renale cronica** In genere è consigliata una dose pari a 0,045 - 0,050 mg/kg di peso corporeo/die (1,4 mg/m² di superficie corporea/die). Se la velocità di crescita è troppo bassa, possono essere somministrate dosi più elevate. Dopo sei mesi di trattamento può essere necessaria una correzione della dose (vedere il paragrafo 4.4). **Disturbi della crescita in bambini/adolescenti bassi, nati piccoli per l'età gestazionale (SGA)** In genere è consigliata una dose pari a 0,035 mg/kg di peso corporeo/die (1 mg/m² di superficie corporea/die) fino al raggiungimento dell'altezza finale (vedere il paragrafo 5.1). Il trattamento deve essere interrotto dopo il primo anno qualora l'SDS di velocità di

crescita fosse inferiore a +1, se la velocità di crescita fosse < 2 cm/anno e, nel caso fosse necessaria una conferma, se l'età ossea fosse > 14 anni (per le ragazze) o > 16 anni (per i ragazzi) corrispondente alla saldatura delle piastre epifisarie.

Dosi consigliate nei pazienti pediatrici

Indicazioni	mg/kg di peso corporeo/die	mg/m ² di superficie corporea/die
Deficit dell'ormone della crescita	0,025 - 0,035	0,7 - 1,0
Sindrome di Prader-Willi	0,035	1,0
Sindrome di Turner	0,045 - 0,050	1,4
Insufficienza renale cronica	0,045 - 0,050	1,4
Bambini/adolescenti bassi, nati piccoli per l'età gestazionale (SGA)	0,035	1,0

Deficit dell'ormone della crescita in pazienti adulti Nei pazienti che proseguono la terapia con l'ormone della crescita dopo un GHD con esordio in età infantile, la dose consigliata per riprendere il trattamento è di 0,2 - 0,5 mg/die. La dose deve essere ridotta o aumentata gradualmente a seconda delle necessità individuali, determinate misurando la concentrazione dell'IGF-I. Nei pazienti con GHD a esordio in età adulta, la terapia inizia con un basso dosaggio pari a 0,15 - 0,3 mg/die. La dose deve essere aumentata gradualmente in base alle esigenze individuali del paziente, in linea con le concentrazioni di IGF-I. In entrambi i casi, l'obiettivo del trattamento è il raggiungimento di concentrazioni del fattore di crescita insulino-simile (IGF-I) entro 2 SDS della media corretta per l'età. Ai pazienti con concentrazioni di IGF-I normali all'inizio del trattamento deve essere somministrato ormone della crescita fino a un livello di IGF-I entro l'intervallo superiore di normalità, senza superare le 2 SDS. La risposta clinica ed eventuali effetti indesiderati possono influenzare la posologia. È noto che in alcuni pazienti con GHD i livelli IGF-I non si normalizzano nonostante una buona risposta clinica; questi pazienti non necessitano di un aumento della dose. La dose di mantenimento raramente supera 1,0 mg al giorno. Le donne potrebbero richiedere un dosaggio superiore a quello degli uomini, che mostrano nel tempo una maggiore sensibilità all'IGF-I. Pertanto esiste la possibilità che le donne vengano sotto dosate, specie se in terapia sostitutiva orale con estrogeni, mentre gli uomini vengano sovradosati. L'accuratezza della dose dell'ormone della crescita, pertanto, deve essere controllata ogni 6 mesi. La produzione fisiologica dell'ormone della crescita diminuisce con l'età, quindi la dose richiesta può essere ridotta. **Popolazioni particolari Anziani** Nei pazienti di età superiore a 60 anni, la terapia deve iniziare con una dose di 0,1 - 0,2 mg/die, che deve essere aumentata lentamente in base alle necessità individuali. Deve essere utilizzata la minima dose efficace. La dose di mantenimento in questi pazienti non supera in genere 0,5 mg/die. **Disfunzione renale** Nell'insufficienza renale cronica, la funzione renale deve essere inferiore al 50% della norma prima dell'inizio della terapia. Per poter accertare eventuali disturbi della crescita, l'accrescimento deve essere controllato nell'anno precedente l'inizio della terapia. In questo periodo deve essere iniziato un trattamento conservativo dell'insufficienza renale (comprendente il controllo dell'acidosi, dell'iperparatiroidismo e dello stato nutrizionale), che deve proseguire durante la terapia. Il trattamento deve essere interrotto in occasione del trapianto renale. Attualmente non sono disponibili dati sulla statura finale dei pazienti con insufficienza renale cronica trattati con Omnitrope. **Modo di somministrazione** L'iniezione deve essere eseguita per via sottocutanea e il sito d'iniezione deve essere variato di volta in volta per evitare lipotrofia. Per le istruzioni sull'uso e la manipolazione vedere paragrafo 6.6. **4.3 Controindicazioni** - Ipsersensibilità alla somatropina o ad uno qualsiasi degli eccipienti. - La somatropina non deve essere assunta in presenza di una neoplasia in fase attiva. Le neoplasie intracraniche devono essere inattive e comunque il trattamento antitumorale deve essere stato ultimato prima di iniziare la terapia con GH. Il trattamento deve essere interrotto qualora vi sia evidenza di crescita tumorale. - La somatropina non deve essere utilizzata per stimolare la crescita in bambini con la saldatura delle epifisi. - Pazienti in terapia intensiva che presentino complicanze da chirurgia a cuore aperto, chirurgia addominale maggiore, politraumatismi accidentali, insufficienza respiratoria acuta o situazioni cliniche similari, non devono essere trattati con somatropina (per i pazienti in terapia sostitutiva vedere il paragrafo 4.4). **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego** **Sensibilità all'insulina** La somatropina può indurre una condizione di insulino-resistenza. Per i pazienti con diabete mellito è possibile che la dose d'insulina debba essere modificata dopo l'inizio della terapia con somatropina. I pazienti con un diabete mellito, intolleranza al glucosio o altri fattori di rischio per il diabete devono essere sottoposti a stretto monitoraggio durante la terapia con somatropina. **Funzione tiroidea** L'ormone della crescita aumenta la conversione extratiroidea di T4 in T3, che può determinare una riduzione del T4 ed un conseguente aumento delle

Minori, generazione di immigrazione, uso di sostanze e problemi di salute: Risultati preliminari di uno studio multicentrico italiano

Raimondo Maria Pavarin

Osservatorio Epidemiologico Metropolitano Dipendenze Patologiche, DSM-DP, Ausl Bologna.

Riassunto

Questo studio descrive consumi a rischio, problemi di salute e ricorso a servizi sanitari in un campione di minori distinti in nativi, non nativi e seconda generazione di immigrati. In quattro regioni italiane sono stati intervistati 2095 studenti di età compresa tra 13 e 16 anni: nel corso dell'ultimo anno il 15% si è ubriacato almeno una volta, il 6% ha usato sostanze illegali (6% marijuana, 3% hascisch, 0.4% cocaina, 0.3% MDMA, 0.3% funghi allucinogeni 0.2% eroina, 0.1% ketamina), il 17% tabacco (7% > = 5 sigarette al giorno). Il 16% riporta disturbi di ansia, l'11% depressione, il 9% disturbi del sonno, il 6% incidenti stradali. Si tratta di consumi e problematiche più diffusi tra la seconda generazione di immigrati, che si segnala anche per un maggior ricorso ai servizi di emergenza.

Parole chiave: Minori, seconda generazione, problemi di salute, sostanze psicoattive.

Early adolescents, migrant generation, substances use and health problems: Preliminary results of a multicenter Italian study

Summary

The study describes consumptions at risk, health problems and recourse to medical services in a sample of adolescents divided into natives, non-natives and second generation. 2095 students were interviewed in four Italian regions (age between 13 and 16 years): in the last year 15% subjects were inebriated at least once, 6% used illicit substances (6% marijuana, 3% hascisch, 0.4% cocaine, 0.3% MDMA, 0.3% hallucinogenic mushrooms 0.2% heroin, 0.1% ketamine), 17% tobacco (7% > = 5 cigarettes) sixteen percent reported anxiety disorders, 11% depression, 9% sleep disorders, 6% road accidents. Psychoactive substances consumption and health problems are more common among second generation immigrant adolescents, who are also reported for a greater use of emergency services..

Key words: Early adolescents, second generation, health problems, psychoactive substances.

Introduzione

In Italia, nonostante negli ultimi anni sia aumentato in modo esponenziale il numero di residenti nati all'estero (1), vi sono ancora pochi studi orientati su consumi di sostanze psicoattive e problemi di salute in questa popolazione. Mancano in particolare lavori di ricerca mirati sui minori di prima e seconda genera-

zione (i figli degli immigrati). Dalla letteratura emerge che, rispetto ai nativi, la prima generazione di migranti ha livelli di scolarità più elevati, stili di vita più sani e migliori condizioni di salute psico-fisica nonostante condizioni economiche più svantaggiate (2), aspetto conosciuto come il paradosso del migrante sano (3).

Non sembrano infatti influire i particolari stress o traumi a cui sono esposti prima e durante il processo di migrazione, l'abitare nei quartieri più poveri e il dover affrontare maggiori barriere linguistiche rispetto alle successive generazioni.

Questi fattori si riflettono invece sull'uso delle strutture di cura. Dalle analisi dell'ISTAT emerge il quadro di una popolazione con bisogni di salute abbastanza simili a quelli della popolazione italiana e mediamente in migliori condizioni di salute, ma con accessi a visite specialistiche e tassi di ospedalizzazione più bassi cui corrisponde un maggior ricorso ai reparti di pronto soccorso (4). Si tratta di dati confermati anche da altri studi europei (5, 6) dove però si puntualizza che lo status di migrante in sé non sembra un predittore di uso inappropriato delle strutture di emergenza (7). Ad esempio, in un recente studio italiano, mentre non emergono differenze in relazione all'incidenza di consumo problematico di sostanze illegali, i non nativi hanno una probabilità più bassa di rivolgersi ai servizi di cura per le tossicodipendenze rispetto ai nativi (8).

Dagli studi condotti sulla popolazione giovanile si evidenziano invece situazioni più complesse, dove la seconda generazione sembra avere un rischio più elevato di consumi problematici di alcol ed uso abituale di marijuana rispetto ai nativi ed alle precedenti generazioni di migranti (9), questo soprattutto in relazione al background socioculturale (10) ed a particolari condizioni socio economiche di vita (11). Va inoltre segnalata la maggiore frequenza di tentati suicidi (12).

Mentre l'abuso di sostanze psicoattive aumenta tra le diverse

generazioni di immigrati, i sintomi di disagio psicologico sembrano invece più elevati tra i giovani di prima generazione (9), in modo particolare per quanto riguarda ansia e depressione (13, 14).

L'obiettivo di questo studio è quello di descrivere la fenomenologia dell'uso di sostanze psicoattive, la prevalenza di problemi di salute ed il ricorso ai servizi sanitari in un campione di minori di età 13/16 anni, distinti in tre diverse tipologie: nativi (nati in Italia da genitori italiani), non nativi (nati in uno stato estero), seconda generazione (nati in Italia con almeno un genitore nato all'estero).

Materiali e metodi

Nelle scuole medie inferiori (terza classe) e superiori (prime due classi) di quattro regioni italiane collocate al nord (Lombardia, Veneto), al centro (Emilia Romagna) ed al sud (Campania), sono stati reclutati giovani di età compresa tra 13 e 16 anni. Sono stati utilizzati 25 ricercatori. Le interviste sono state effettuate nel periodo febbraio/maggio 2013 previo permesso scritto dei genitori.

Oltre ad informazioni sulla famiglia di origine, sono stati rilevati dati socio demografici, rapporto con le sostanze psicoattive e stili di consumo.

Per quanto riguarda il tabacco è stato chiesto il numero giornaliero di sigarette fumate e la spesa media settimanale.

Per quanto riguarda l'alcol è stato chiesto il numero di episodi nell'ultimo anno e negli ultimi trenta giorni, la spesa media mensile, il tipo di alcolico ed è stato effettuato il test C.A.G.E. (15).

Tabella 1.

Gli intervistati: famiglia d'origine, consumi a rischio e comportamenti pericolosi.

	Totale (2095)	Nativi (1851)	Non nativi (147)	Seconda generazione (97)	P
Situazione abitativa					
Abita solo con la madre	11.3	10.4	15.7	22.7	< 0.0001
I genitori					
Lavorano entrambi	65.1	65.6	57.8	66.0	0.157
Almeno uno è laureato	20.4	19.7	26.5	25.8	0.057
Consumi a rischio					
Stili del bere pericolosi *	7.0	6.8	8.2	10.3	0.349
Consumo giornaliero >=5 sigarette	6.7	6.2	8.1	11.4	0.004
Uso recente sostanze illegali	6.1	5.4	8.2	16.5	< 0.0001
Alcol					
Alterazione alcolica ultimo anno	14.5	13.5	20.4	23.7	0.02
Binge drinking	3.4	3.5	3.4	1.0	0.421
Positivo ad almeno 2 risposte test CAGE	3.1	2.9	4.8	4.1	0.359
Comportamenti pericolosi					
Mix sostanze illegali	0.8	0.7	2.0	2.1	0.072
Mix alcol e sostanze illegali	2.9	2.7	2.0	7.2	0.028
Sostanze illegali e guida	0.4	0.3	0.7	1.0	0.454
Alcol e guida	0.9	0.8	2.7	0.0	0.029

* Due risposte positive test CAGE o mix alcol e droga o beve alcolici e poi guida o binge drinking.

Il consumo di almeno sei unità alcoliche durante una qualsiasi occasione nei precedenti 30 giorni è stato definito come Binge drinking (16). Sono state inoltre raccolte informazioni su problemi sanitari o disturbi percepiti, eventualmente correlati all'uso di sostanze, ed ai servizi frequentati per tale causa.

Per analizzare il profilo degli intervistati in relazione ai disturbi percepiti più diffusi, è stata effettuata una analisi multivariata utilizzando la regressione logistica e sono stati calcolati gli odds ratio ed i rispettivi intervalli di confidenza al 95% (17). Per le analisi statistiche è stato utilizzato Stata 11.0.

Risultati

Gli intervistati

Sono stati intervistati complessivamente 2095 ragazzi, l'88% è nato in Italia da entrambi i genitori nativi (nativi), il 7% è nato all'estero (non nativi), il 5% è nato in Italia da almeno un genitore non nativo (seconda generazione). La metà sono femmine, uno su dieci abita solo con la madre, il 29% ha tredici anni, il 36% quattordici anni, il 25% quindici anni, il 10% sedici anni. Nel 65% dei casi lavorano entrambi i genitori, nel 20% dei casi almeno uno dei due genitori è laureato.

Si segnala la percentuale più elevata di giovani che vivono solo con la madre tra la seconda generazione. Da rilevare inoltre la quota più elevata di soggetti con almeno uno dei genitori laureato

tra non nativi e seconda generazione rispetto ai nativi (Tabella 1).

Il primo uso di alcolici avviene mediamente attorno ai 12/13 anni ed il 15% si è ubriacato almeno una volta nel corso dell'ultimo anno. Il primo uso di tabacco è a 13 anni, il 17% ha avuto un uso recente, per una spesa media mensile di 40 euro. Almeno un terzo degli intervistati è contiguo al mondo delle sostanze illegali (provato almeno una volta, presente in situazioni d'uso, ricevuto un'offerta), il primo uso avviene tra i 12/13 anni, la spesa mensile stimata è di 37euro.

Per quanto riguarda i consumi a rischio, il 7% ha stili del bere pericolosi (il 3% ha avuto un comportamento binge drinking, il 3% è positivo ad almeno due items del test CAGE, il 3% ha utilizzato nel corso della stessa serata alcol e stupefacenti, l'1% ha guidato dopo aver bevuto alcolici); il 6% ha usato di recente sostanze illegali (6% marijuana, 3% hascisch, 0.4% cocaina, 0.3% MDMA, 0.3% funghi allucinogeni 0.2% eroina, 0.1% ketamina); il 7% ha un consumo giornaliero di almeno 5 sigarette.

La seconda generazione si distingue non solo per la prevalenza più elevata di uso recente di sostanze illegali, consumo intensivo di tabacco ed episodi di alterazione alcolica, ma anche per specifici comportamenti pericolosi, come ad esempio utilizzare nel corso della stessa serata alcol unitamente a stupefacenti (Tabella 1).

Nel corso dell'ultimo anno un intervistato su cinque si è rivolto ad un pronto soccorso ed il 7% è stato ricoverato all'ospedale, con prevalenze più elevate tra la seconda generazione (Tabella 2).

Per quanto riguarda problemi sanitari o disturbi percepiti, il 16%

Tabella 2.

Disturbi percepiti e accesso ai Servizi.

	Totale (2095)	Nativi (1851)	Non nativi (147)	Seconda generazione (97)	P
Servizi					
Accesso al pronto soccorso	18.7	17.5	27.2	27.8	0.001
Ricovero ospedale	6.6	6.1	7.5	15.5	0.001
Problemi ultimo anno					
Ansia	16.4	15.3	21.1	29.9	< 0.0001
Depressione	11.4	10.8	15.6	17.5	0.030
Disturbi del sonno	9.0	8.0	14.3	18.6	< 0.0001
Incidenti stradali	6.3	5.9	8.2	10.3	0.132
Attacchi di panico	4.4	3.7	5.4	15.5	< 0.0001
Isolamento dagli altri	4.2	4.1	6.1	5.2	0.440
Disturbi fisici e psicosomatici	4.1	3.5	9.5	7.2	< 0.0001
Disturbi di memoria	3.0	2.7	6.1	4.1	0.052
Perdita nel controllo dell'uso di sostanze	2.5	2.2	2.0	9.3	< 0.0001
Uso di sostanze in momenti non adatti	2.5	2.1	4.8	7.2	0.001
Almeno un problema per					
Sostanze psicoattive	5.6	4.8	7.5	17.5	< 0.0001
Alcol	3.3	2.9	4.8	9.3	0.002
Cannabis	2.2	1.9	2.0	7.2	0.003
Tabacco	1.2	1.1	2.0	3.1	0.144

riporta disturbi di ansia, l'11% depressione, il 9% disturbi del sonno, il 6% incidenti stradali. Su percentuali inferiori al 5% si segnalano attacchi di panico ed isolamento dagli altri. Tutte queste problematiche risultano più diffuse tra la seconda generazione (Tabella 2).

Per quanto riguarda problemi specifici causati dall'uso di sostanze psicoattive, più diffusi tra la seconda generazione, si segnala chi ritiene di averne perso il controllo e di averle utilizzate in momenti non adatti.

In generale, il 6% ritiene che i problemi o disturbi siano stati causati dall'uso di una qualsiasi sostanza psicoattiva, dato che sale al 18% per la seconda generazione. Per quanto riguarda le singole sostanze, il 3% li associa all'uso di alcol, il 2% al consumo di cannabis e l'1% al fumo di tabacco, con percentuali più elevate per la seconda generazione (Tabella 2).

Per analizzare il profilo degli intervistati in relazione ai più frequenti problemi incontrati (incidenti stradali) o disturbi percepiti (ansia, depressione, disturbi del sonno), è stata effettuata una analisi multivariata utilizzando la regressione logistica (Tabella 3). Sono state utilizzate le variabili relative a età, sesso, situazione abitativa, consumi a rischio (stili del bere pericolosi, consumo giornaliero ≥ 5 sigarette, uso sostanze illegali nell'ultimo anno) e tipologia (nativi, non nativi, seconda generazione).

Per quanto riguarda gli incidenti stradali, la probabilità risulta più elevata per chi ha avuto consumi alcolici a rischio (OR 2.12 IC 95% 1.08-4.18). Per quanto riguarda i disturbi psichici più diffusi, la depressione è più probabile tra le femmine, tra chi ha stili del bere pericolosi ed un uso recente di sostanze illegali; i disturbi del sonno e l'ansia (femmine) sono invece più probabili tra i non nativi, in aumento tra le diverse generazioni.

Discussione

Dai risultati dello studio emerge una elevata prevalenza di disturbi psichici, una abitudine consolidata all'abuso di alcolici, consumi abituali di sostanze illegali e uso intensivo di tabacco. Si tratta di consumi e problematiche più diffusi tra la seconda generazione di immigrati, che si segnala anche per un maggior ricorso ai servizi di emergenza. Si tratta di dati che in parte confermano quanto riportato dalla letteratura, da cui emerge un abuso di sostanze psicoattive più elevato per la seconda generazione e maggiori sintomi di disagio psicologico tra i giovani di prima generazione (9). Mentre la teoria del migrant paradox sostiene che le persone più sane hanno più probabilità di emigrare con successo (18), per le seconde generazioni emergono invece maggiori problematiche in seguito al contatto con ambienti e soggetti ad alto rischio (19). Secondo la teoria dello stress da acculturazione (20), l'uso di sostanze è provocato dagli sforzi per adattarsi alla cultura ospitante; per la teoria dell'assimilazione (21), man mano che gli adolescenti non nativi assimilano la cultura mainstream, i loro modelli di consumo cambieranno per riflettere le norme della cultura ospitante; il concetto dell'erosione dei valori culturali (22) asserisce che l'effetto protettivo della cultura di origine scompare nel tempo.

Dall'analisi multivariata si evidenziano inoltre particolari relazioni tra abuso di alcol e rischio di incidenti stradali, tra depressione e abuso di alcol e uso di sostanze illegali che, da una parte documentano il crescente uso di sostanze psicoattive come forma di autocura per svariati malesseri, e dall'altra confermano le modificazioni in atto nei consumi giovanili, dove sembra superata la dicotomia legale/illegale all'interno di un uso delle bevande alcoliche in alternativa o in concomitanza alle sostanze stupefacenti (23).

Tabella 3.

Profili a rischio: analisi multivariata – regressione logistica ().*

	Ansia		Depressione		Disturbi del sonno	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Sesso						
Femmine	1.58	1.25-2.01	2.27	1.70-3.03	0.94	0.69-1.28
Situazione abitativa						
Abita solo con la madre	1.22	0.86-1.73	1.39	0.94-2.06	1.31	0.85-2.06
Consumi a rischio						
Stili del bere pericolosi **	1.45	0.90-2.35	2.37	1.41-3.98	1.50	0.84-2.68
Consumo giornaliero ≥ 5 sigarette	1.14	0.69-1.88	0.69	0.38-1.27	0.95	0.51-1.78
Uso recente sostanze illegali	1.59	0.95-2.65	2.20	1.25-3.89	1.79	0.99-3.25
Tipologia						
Nativi	1		1		1	
Non nativi	1.53	1.00-2.35	1.60	0.98-2.60	1.84	1.11-3.05
Seconda generazione	2.02	1.27-3.23	1.36	0.76-2.41	2.28	1.31-3.98

* Aggiustata per età.

** Due risposte positive test CAGE o mix alcol e droga o beve alcolici e poi guida o binge drinking.

Conclusioni

I risultati dello studio evidenziano una particolare sottopopolazione di giovani nati in Italia con almeno un genitore non nativo, che si segnala non solo per particolari stili di vita collegati all'uso di sostanze illegali, consumo intensivo di tabacco ed abuso di alcolici, ma anche per una elevata prevalenza di disturbi psichici, ansia e disturbi del sonno in particolare. Si tratta di aspetti nuovi e poco conosciuti della società multiculturale italiana, su cui è necessario orientare studi mirati.

Bibliografia

1. De Marco M, Forti O, Licata D. XXIII Rapporto Immigrazione, 2013. Caritas & Migrantes Tra crisi e diritti umani. Roma: Caritas, 2013. [cited 2014 Apr 20]. Available From: http://www.chiesacattolica.it/pls/ccj_new_v3/V3_S2EW_CONSULTAZIONE.mostra_pagina?id_pagina=53507;
2. Bacio GA, Mays VM, Lau AS. Drinking initiation and problematic drinking among latino adolescents: Explanations of the immigrant paradox. *Psychol Addict Behav* 2013; 27:14-22.
3. Markides KS, Coreil J. Drinking The health of hispanics in the southwestern united states: An epidemiologic paradox. *Public Health Rep* 1986; 101:253-65.
4. ISTAT. Salute e ricorso ai servizi sanitari della popolazione straniera residente in Italia anno 2005. Roma: Istat, 2006. [cited 2014 Apr 20]. Available From: www.istat.it
5. Norredam M, Nielsen SS, Krasnik A. Migrants' utilization of somatic healthcare services in europe--a systematic review. *Eur J Public Health* 2010; 20:555-63.
6. Antón J, Muñoz DB. Health care utilisation and immigration in spain. *Eur J Health Econ* 2010; 11:487-98.
7. David M, Schwartau I, Anand Pant H, et al. Emergency outpatient services in the city of berlin: Factors for appropriate use and predictors for hospital admission. *Eur J Emerg Med* 2006; 13:352-7.
8. Pavarin RM. Access to health services for problematic use of illegal psychoactive substances among natives and non-natives: A study in the metropolitan area of bologna. *Ann Ist Super Sanit.* 2014; 50:38-43.
9. Hamilton HA, Noh S, Adlaf EM. Adolescent risk behaviours and psychological distress across immigrant generations. *Can J Public Health*, 2009; 100: 221-25.
10. Hüsler G, Werlen E. Swiss and migrant adolescents - similarities and differences. *Vulnerable Child Youth Stud* 2010; 5:244-55.
11. Hjern A. Illicit drug abuse in second-generation immigrants: A register study in a national cohort of swedish residents. *Scand J Public Health* 2004; 32:40-6.
12. Peña JB, Wyman PA, Brown CH, et al. Immigration generation status and its association with suicide attempts, substance use, and depressive symptoms among latino adolescents in the USA. *Prev Sci* 2008; 9:299-310.
13. Stefanek E, Strohmeier D, Fandrem H, et al. Depressive symptoms in native and immigrant adolescents: The role of critical life events and daily hassles. *Anxiety Stress Coping* 2012; 25:201-17.
14. Katsiaficas D, Suárez-Orozco C, Sirin SR, et al. Mediators of the relationship between acculturative stress and internalization symptoms for immigrant origin youth. *Cultur Divers Ethn Minor Psychol* 2013; 19:27-37.
15. Bernadt MW, Mumford J, Taylor C, et al. Comparison of questionnaire and laboratory tests in the detection of excessive drinking and alcoholism. *Lancet* 1982; 1:325-8.
16. Valencia-Martin J, Galan I, Rodriguez-Artalejo F. The joint association of average volume of alcohol and binge drinking with hazardous driving behaviour and traffic crashes. *Addiction* 2008; 103:749-57.
17. Clayton D, Hills M. Statistical models in epidemiology. Oxford: Oxford science publications, 1993.
18. Crimmins EM, Soldo BJ, Kim JK, et al. Using anthropometric indicators for mexicans in the united states and mexico to understand the selection of migrants and the "hispanic paradox". *Soc Biol* 2005; 52:164-77.
19. Lopez-Class M, Castro FG, Ramirez AG. Conceptions of acculturation: A review and statement of critical issues. *Social science and medicine.* 2011;72:1555-62.
20. Gil AG, Wagner EF, Vega WA. Acculturation, familism, and alcohol use among Latino adolescent males: Longitudinal relations. *J Community Psychol* 2000; 28: 443-58.
21. Caetano R, Clark CL. Acculturation, alcohol consumption, smoking, and drug use among Hispanics. In: Chun KM, Balls Organista P, Marin G, editors. *Acculturation; advances in theory, measurement, and applied research.* Washington, American Psychological Association, 2003; 223-39.
22. Mogro-Wilson C. The influence of parental warmth and control on latino adolescent alcohol use. *Hispanic Journal of Behavioral Sciences.* 2008; 30:89-105
23. Pavarin RM, Consonni D. Early adolescents and substance use. *J Addict* 2013; 2013:307845. doi: 10.1155/2013/307845. Epub 2012 Aug 27.

Corrispondenza:

Raimondo Maria Pavarin

Osservatorio Epidemiologico Metropolitano Dipendenze Patologiche,
DSM-DP, Ausl Bologna, Italy
Via S. Isaia 94/A - 45100 Bologna, Italy
Tel. 0039 051/6584314 - Fax 0039 051/6584315
E-mail: raimondo.pavarin@ausl.bologna.it

La valutazione endocrinologica del varicocele in età adolescenziale

Evelina Maines, Grazia Morandi, Paolo Cavarzere,
Franco Antoniazzi, Rossella Gaudino

Dipartimento della vita e della Riproduzione, Clinica Pediatrica,
Policlinico "Giambattista Rossi", Università di Verona, Verona.

Riassunto

Il varicocele è l'affezione andrologica di più frequente osservazione in età adolescenziale. Allo stato attuale il reale impatto del varicocele sulla fertilità è ancora dibattuto e controverso. Ciò nonostante, continua ad essere considerato una delle cause più importanti di infertilità maschile dato che si riscontra in circa un terzo degli uomini che giungono all'attenzione del medico per problemi di infertilità.

La valutazione endocrinologica degli adolescenti affetti da varicocele potrebbe rappresentare un ausilio per evidenziare precocemente una disfunzione testicolare, aiutando nella selezione dei soggetti a rischio di infertilità potenziale da sottoporre ad una correzione precoce del varicocele. Le linee guida sulla gestione del varicocele in adolescenza non sono uniformi nel considerare l'utilità dei dosaggi ormonali e dell'analisi del liquido seminale. Questo perché, in proposito, i risultati presenti in letteratura sono spesso contrastanti e, al momento, manca un marker prognostico attendibile che possa predire già in età adolescenziale quali soggetti andranno incontro ad un problema di infertilità in età adulta.

Parole chiave: Varicocele, adolescente, fertilità, valutazione endocrinologica.

The endocrine evaluation of adolescents with varicocele

Summary

Varicocele is the most common andrologic disease in the adolescent age. At present, the real impact of varicocele on fertility is controversial. Nevertheless, it continues to be considered one of the most important causes of male infertility as it is found in about one third of men who have infertility problems.

The endocrine evaluation of adolescents with varicocele may help to highlight an early testicular dysfunction by aiding in the selection of the patients for early correction of varicocele. Guidelines on the management of varicocele in adolescence are not uniform in considering the usefulness of hormonal assays and seminal analysis in order to identify the adolescents with potential risk of infertility. The data in the literature are often contradictory and there are still no reliable prognostic markers of infertility in adolescent age.

Key words: Varicocele, adolescent, fertility, endocrine evaluation.

Il varicocele, definito come una dilatazione varicosa patologica del plesso pampiniforme e della vena spermatica interna, è l'affezione andrologica di più frequente osservazione in età adolescenziale. Nella maggior parte dei casi è primitivo o idiopatico mentre, assai più raramente, può essere secondario a processi espansivi del retroperitoneo, del pancreas o del rene.

L'affezione passa spesso inosservata ed è di solito scoperta casualmente durante un controllo di routine o una visita medica sportiva. Nel 5% dei casi, invece, si presenta con sintomi, in

genere modesti, quali senso di fastidio, pesantezza o dolore a carico dell'emiscroto affetto, soprattutto durante la stazione eretta prolungata o l'attività fisica (1). Nell'80-90% dei casi il varicocele interessa il lato sinistro. Il varicocele destro si riscontra solitamente in un varicocele bilaterale, mentre nella sua forma isolata è estremamente raro (2) e più spesso secondario (1).

Tradizionalmente, dal punto di vista clinico, il varicocele viene classificato in gradi, sulla base della classificazione di *Dubin e Amelar* (3), accettata anche dalla *WHO* (Tabella 1).

Tabella 1.

Stadiazione del varicocele secondo la classificazione di Dubin e Amelar.

- | |
|--|
| I. Varicocele palpabile esclusivamente durante la manovra di Valsalva. |
| II. Varicocele palpabile senza la manovra di Valsalva in posizione eretta. |
| III. Varicocele visibile durante la posizione eretta. |

Dimensione del problema in adolescenza

Sebbene sia riportata in letteratura la possibilità di riscontrare un varicocele anche in bambini prepuberi, tale evenienza è piuttosto rara. Infatti, uno studio condotto su oltre 4000 bambini di età inferiore ai 10 anni ha mostrato una prevalenza del varicocele inferiore all'1% (4). L'incidenza del varicocele aumenta invece durante lo sviluppo puberale, raggiungendo il picco di incidenza attorno ai 14-15 anni (1). Fra i 10 e i 25 anni, la prevalenza del varicocele varia a seconda dello studio fra il 9% e il 25.8% con una prevalenza media attorno al 16% (2), simile a quella riscontrata in età adulta. Questo suggerisce che i cambiamenti fisiologici associati alla pubertà, come la rapida crescita testicolare e l'aumento del flusso ematico testicolare, possano avere un ruolo patogenetico (2). Studi di prevalenza mostrano come il 60% degli adolescenti affetti da varicocele ha un varicocele di I grado, il 27% ha un varicocele di II grado e il 13% ha un varicocele di III grado (5).

Il varicocele e la fertilità

Sebbene studi condotti su adulti affetti da varicocele abbiano dimostrato l'impatto negativo di tale affezione sulla funzionalità testicolare, allo stato attuale il reale impatto del varicocele sulla fertilità è ancora dibattuto e controverso. Ciò nonostante, il varicocele continua ad essere considerato una delle cause più importanti di infertilità maschile dato che si riscontra in circa un terzo degli uomini che giungono all'attenzione del medico per problemi di infertilità (6). Sono stati proposti diversi meccanismi per spiegare come il varicocele possa compromettere la fertilità ed è probabile che l'ipertermia, la stasi venosa con conseguente ipossia, l'inversione del flusso ematico, il reflusso di metaboliti renali e surrenali associati ad alterazioni ormonali siano i meccanismi più importanti (2). Nell'adolescente, inoltre, il varicocele può influenzare negativamente il fisiologico accrescimento della gona-de, determinando una significativa compromissione della crescita testicolare. Diverse evidenze suggeriscono che il danno indotto dal varicocele sulla funzione testicolare sia evolutivo e tempo-dipendente (7), suggerendo come l'età adolescenziale sia molto importante per il precoce riconoscimento di tale affezione. Uno studio di *Salzhauer* del 2004 (8) ha rilevato la presenza di

paternità nel 100% di giovani adulti operati per varicocele prima dei 21 anni di età, suggerendo l'efficacia dell'intervento precoce ai fini di preservare la fertilità in età adulta. Tali risultati confermerebbero i rilievi di un precedente lavoro longitudinale su un gruppo di adolescenti nei quali è stato rilevato un miglioramento dei parametri seminali dopo il trattamento del varicocele (9).

Ruolo della valutazione endocrinologica

Come abbiamo già sottolineato, solo una certa percentuale degli adolescenti con varicocele sperimenterà, se non trattato, un problema di infertilità in età adulta (7). La valutazione endocrinologica degli adolescenti affetti da varicocele potrebbe rappresentare un ausilio per evidenziare precocemente una disfunzione testicolare, aiutando nella selezione dei soggetti a rischio di infertilità potenziale da sottoporre ad una correzione precoce del varicocele. Questo lavoro vuole revisionare i dati della letteratura a proposito dei diversi parametri di valutazione endocrinologica dell'adolescente affetto da varicocele.

Parametri di valutazione endocrinologica nell'adolescente affetto da varicocele

1. Valutazione del volume testicolare

La misurazione del volume testicolare è una valutazione indispensabile nell'adolescente affetto da varicocele. Una sua misurazione accurata richiede non solo una valutazione clinica con orchidometro, ma anche un'ecografia testicolare, la quale consente di ricavare il volume di entrambi i testicoli tramite la formula dell'elissoide ($\text{lunghezza} \times \text{larghezza} \times \text{spessore} \times 0.52$) e fornisce un dato più facilmente riproducibile (10). Con il dato del volume di entrambi i testicoli è possibile inoltre calcolare, tramite apposite formule, il volume differenziale e l'indice di atrofia (11), che esprimono la discrepanza di volume fra i due testicoli. L'età adolescenziale, proprio perché caratterizzata da un rapido aumento del volume testicolare, è il momento in cui un eventuale volume differenziale fra i due testicoli appare più evidente. La definizione di ipotrofia testicolare è tuttavia a tutt'oggi ancora controversa. Alcuni Autori la definiscono come un volume differenziale fra i due testicoli pari al 10%, mentre altri come un volume differenziale superiore al 20%; altri Autori ancora la definiscono come un volume differenziale assoluto di 2 o 3 ml (5). Poiché, inoltre, negli adolescenti, nessuno di questi valori è stato correlato con la fertilità a lungo termine, essi rimangono arbitrari e il loro significato resta poco chiaro (5). Ciò nonostante, attualmente un volume differenziale superiore al 20% è la definizione di ipotrofia testicolare più utilizzata, poiché è stato correlato ad alterazioni dei parametri del liquido seminale già in adolescenza (1); inoltre, una riduzione di volume della

gonade omolaterale superiore al 20% rappresenta un'indicazione riconosciuta alla correzione precoce del varicocele (1, 12). Infatti, poichè i tubuli seminiferi e le cellule germinali costituiscono circa il 50% della massa testicolare, una riduzione del volume testicolare è in genere considerata suggestiva di una ridotta spermatogenesi. In particolare, in adolescenti affetti da varicocele e ipotrofia testicolare è stata evidenziata una qualità del liquido seminale significativamente inferiore rispetto a controlli (13-15). Poichè negli adolescenti le analisi del liquido seminale non possono essere utilizzate routinariamente nel follow-up post-correzione del varicocele, l'incremento del volume testicolare è diventato l'indicatore principale di successo. Infatti, se l'ipotrofia testicolare indica un rischio potenziale di subfertilità, un incremento del volume testicolare è considerato un indice indiretto di incremento della fertilità potenziale (16). Un rapido incremento del volume testicolare "catch-up growth" dopo la correzione del varicocele è stato osservato nel 50-80% degli adolescenti (17). Tuttavia, l'impatto di questa crescita "di recupero" sulla fertilità a lungo termine non è chiara. È stato addirittura teorizzato da Kocvara nel 2003 (18) che tale crescita possa essere dovuta ad edema, causato da interruzione dei vasi linfatici. Inoltre, correlazioni e regressioni statistiche non hanno evidenziato in adolescenti una relazione consistente fra l'incremento del volume testicolare e il miglioramento della qualità del liquido seminale (14).

2. Gonadotropine basali e Gn-RH test

La risposta gonadotropinica alla somministrazione endovenosa del Gonadotropin-Releasing Hormone (Gn-RH) è stata descritta come un metodo per individuare precocemente la disfunzione testicolare negli adolescenti con varicocele (19). In particolare, una risposta esagerata delle gonadotropine al test di stimolo con Gn-RH (Gn-RH test) sembra essere un indice di danno testicolare precoce più sensibile rispetto al riscontro di un'ipotrofia testicolare. In particolare, un valore elevato di FSH dopo Gn-RH test sembra indicare un danno a carico della funzione dei tubuli seminiferi, in particolare delle cellule del Sertoli, mentre una risposta anomala di LH sembra essere indicativa di un'alterata funzione delle cellule del Leydig (20). Alcuni studi condotti su adolescenti affetti da varicocele hanno evidenziato una buona correlazione fra il danno testicolare e la risposta gonadotropinica al test con Gn-RH (17, 20). Inoltre, un incremento significativo dei valori basali di LH e FSH e dei valori post stimolazione di FSH è stato documentato in adolescenti (Tanner 5) affetti da varicocele con alterazioni nei parametri del liquido seminale rispetto ad un gruppo di controllo senza alterazioni patologiche (7).

Inoltre, l'intervento correttivo del varicocele in adolescenti al termine dello sviluppo puberale (Tanner 4-5) pare determinare una riduzione dei valori di LH (21, 22) e FSH (22) post-stimolazione rispetto ai valori pre-correzione. Altri studi sottolineano tuttavia come in adolescenti che non abbiano ancora completato lo sviluppo puberale, la rivalutazione post-correzione tramite Gn-RH test possa evidenziare un aumento dei valori di FSH rispetto ai valori

pre-correzione, senza che questo indichi un peggioramento della disfunzione testicolare (23), pregiudicando pertanto la possibilità di monitorare questi pazienti tramite Gn-RH test. Infatti, un aumento della risposta gonadotropinica al test con Gn-RH è un riscontro fisiologico durante lo sviluppo puberale, tant'è che i valori di FSH e LH debbono essere interpretati a seconda dello stadio puberale del soggetto. Al momento, tuttavia, la debolezza più importante della valutazione con Gn-RH test dell'adolescente con varicocele resta l'assenza di una correlazione a lungo termine tra i risultati del test e la fertilità (5). Ciò nonostante, le linee guida della *European Society for Paediatric Urology* (24) riconoscono l'utilità del Gn-RH test nella definizione del danno testicolare indotto dal varicocele in adolescenza, in quanto una risposta gonadotropinica aumentata è stata correlata a modificazioni istopatologiche testicolari. Inoltre alcuni Autori riconoscono una risposta patologica al Gn-RH fra le indicazioni alla correzione del varicocele in adolescenza (25).

3. Testosterone

In età adulta, il varicocele è stato associato ad una riduzione tempo-dipendente dei valori di testosterone. In particolare, in adulti affetti da varicocele di età superiore ai 30 anni si è osservata una riduzione dei livelli medi di testosterone rispetto a quelli osservati in soggetti di età inferiore; tale trend non è stato invece osservato in uomini non affetti da varicocele. Inoltre, sempre in età adulta, si è osservato un incremento significativo dei livelli di testosterone dopo la correzione del varicocele (26).

In adolescenti affetti da varicocele e ipotrofia testicolare è stato osservato un rapporto LH/testosterone significativamente più elevato rispetto agli adolescenti affetti da varicocele senza ipotrofia testicolare, suggerendo che l'ipotrofia testicolare indotta dal varicocele possa essere associata ad una ridotta responsività delle cellule del Leydig (13) e ad una conseguente ridotta produzione di testosterone. A sostegno di questa ipotesi vi è anche l'osservazione che la correzione del varicocele pare migliorare i livelli di testosterone dopo stimolazione con hCG test (22).

4. Inibina B

Rispetto ad altri marker endocrini, l'inibina B ha il grande vantaggio di essere prodotta esclusivamente a livello testicolare e questo la rende particolarmente interessante nello studio delle alterazioni della funzione testicolare indotte dal varicocele.

L'inibina B appartiene alla famiglia delle inibine e, nella forma biologicamente attiva, è costituita da una catena α unita ad una catena β B tramite un ponte disolfuro (27).

L'inibina B è la principale forma di inibina nel maschio e la sua sede di produzione varia a seconda dell'età. Si è infatti dimostrato che nelle cellule del Sertoli di un maschio prepubere sono presenti entrambe le subunità (α e β B), mentre nelle cellule del Sertoli di un adulto si può individuare solamente la subunità α . Nell'adulto, la subunità β B si troverebbe invece sia in specifici stadi delle cellule germinali, principalmente negli spermatoцитi e negli spermatoидi, sia nelle cellule del Leydig (28). Nel bambino prepubere, per-

tanto, la produzione del dimero dell'inibina B avverrebbe esclusivamente nelle cellule del Sertoli. Nell'adulto, invece, le osservazioni molecolari suggeriscono che l'inibina B derivi da una produzione congiunta tra le cellule del Sertoli, che fornirebbero la subunità α , e certi stadi di maturazione delle cellule germinali, che fornirebbero la subunità β B. Questa tesi fornisce le basi molecolari dello stretto legame, osservato nell'uomo adulto, tra la produzione dell'inibina B e la spermatogenesi. In assenza infatti dei tipi di cellule germinali esprimenti la subunità β B (come ad esempio nella Sindrome delle sole cellule del Sertoli) nel siero dell'adulto è presente solamente la subunità α inattiva (29). Considerata la stretta relazione esistente fra i valori di inibina B e la funzionalità testicolare, diversi lavori hanno cercato di confrontare le concentrazioni di inibina B misurate negli adolescenti affetti da varicocele con quelle misurate in adolescenti sani in pari stadio puberale.

In un lavoro del 2007 si sono osservati valori sierici di inibina B, misurati in adolescenti affetti da varicocele in IV e V stadio puberale, significativamente ridotti rispetto ai valori di inibina B misurati in controlli sani in pari stadio puberale (30). Tuttavia, altri lavori non hanno evidenziato differenze nei valori di inibina B in adolescenti e adulti affetti da varicocele rispetto a controlli (31). Inoltre, sebbene in pazienti adulti trattati per correggere il varicocele si sia osservato un significativo incremento nei livelli sierici dell'inibina B e dei parametri dell'analisi del liquido seminale (32), mancano evidenze di una correlazione lineare fra i valori di inibina B e l'analisi seminale (31). Il riscontro inoltre che i livelli di inibina B possono aumentare o diminuire in maniera non specifica ed indipendente dalla correzione del varicocele, impedisce al momento un'estesa applicazione clinica del dosaggio dell'inibina B nel paziente con varicocele (33) e il suo utilizzo dev'essere ancora validato. Mancano infatti studi prospettici controllati che dimostrino che i ragazzi affetti da varicocele con valori di inibina B ridotti siano effettivamente quelli a maggior rischio di sviluppare infertilità in età adulta, così come non è stato ancora dimostrato che un eventuale incremento postoperatorio dei valori di inibina B indichi un miglioramento della fertilità potenziale. Ulteriori dati come le correlazioni fra il dosaggio dell'inibina B e l'incremento del volume testicolare, i dosaggi ormonali basali e le risposte ai test di stimolazione endocrina, nonché un più lungo follow-up con studio della spermatogenesi al termine dello sviluppo puberale, sono necessari per stabilire il reale impatto del dosaggio dell'inibina B nel trattamento degli adolescenti affetti da varicocele.

5. Spermioγραμμα

In età adolescenziale, dato che spesso questi soggetti non hanno ancora raggiunto la piena maturità psico-sessuale, non è possibile avvalersi in maniera routinaria dell'esame del liquido seminale. Inoltre, dato che il completo sviluppo gonadico non si raggiunge in genere prima dei 18 anni, un'analisi del liquido seminale effettuata prima di questa età non può avere valore assoluto e non può essere confrontata con valori di riferimento dato che, al momento, non esistono parametri sulla normale evoluzione dello

spermioγραμμα nell'adolescente (33). Un'analisi multivariata suggerisce come negli adolescenti affetti da varicocele la qualità del liquido seminale correli con l'ipotrofia testicolare mentre sia indipendente da altre variabili come l'età o il grado del varicocele (15). Il precedente documento della *Società Italiana di Medicina dell'adolescenza* (SIMA) (12) ha proposto per una corretta valutazione del liquido seminale in un adolescente con varicocele di aspettare il completamento dello sviluppo puberale ed il raggiungimento di un volume testicolare ≥ 15 ml. In analogia a quanto indicato nell'adulto, sarebbe utile comunque ripetere lo spermioγραμμα dopo 6-8 settimane per confermare eventuali risultati patologici (12). Inoltre, in tutti gli adolescenti affetti da varicocele operati e non, è inoltre indicato l'esame del liquido seminale ad 1 anno dal raggiungimento della maturità sessuale.

Indicazioni al trattamento del varicocele in adolescenza

Il precedente documento del 2007 redatto dalla *Società Italiana di Medicina dell'Adolescenza* (SIMA) (12), in accordo con le raccomandazioni della *American Urology Association* e della *American Society for Reproduction Medicine*, riconosce fra le indicazioni al trattamento del varicocele in età adolescenziale:

- una riduzione di volume della gonade, omolaterale al varicocele, maggiore del 20% o di 2 ml rispetto alla controlaterale;
- il varicocele sintomatico associato a contemporaneo reflusso continuo all'indagine strumentale, dopo aver escluso altre patologie scrotali come causa della sintomatologia dolorosa riferita dal paziente;
- monorchia;
- pregresso intervento per testicolo ritenuto;
- varicocele di III° grado con reflusso continuo all'ecodoppler dei funicoli spermatici.

Le linee guida redatte nel 2009 dalla *European Association of Urology* e *European Society for Paediatric Urology* (24) riconoscono fra i criteri per la correzione del varicocele in bambini e adolescenti oltre all'ipotrofia testicolare, al varicocele sintomatico e alla presenza contemporanea di altre condizioni che possono compromettere la fertilità:

- il varicocele bilaterale;
- un'alterazione patologica del liquido seminale (in tarda adolescenza);
- la presenza di una risposta gonadotropinica aumentata al GnRH test.

Ancora più recentemente si è osservato che un diametro della vena spermatica superiore ai 3 mm e un picco di flusso retrogrado (PRF) maggiore o uguale a 30 cm/sec è stato considerato come parametro utile al fine di identificare i pazienti più a rischio di evoluzione verso l'atrofia testicolare (34).

Conclusioni

A tutt'oggi, le linee guida sulla gestione del varicocele in adolescenza non sono uniformi nel considerare l'utilità dei dosaggi ormonali e dell'analisi del liquido seminale fra le indicazioni alla correzione precoce del varicocele in adolescenza. Questo perché, in proposito, i risultati presenti in letteratura sono spesso contrastanti e, al momento, manca un marker prognostico attendibile che possa predire già in età adolescenziale quali soggetti andranno incontro ad un problema di infertilità in età adulta. Ulteriori studi sono necessari per validare eventuali nuovi markers endocrini in grado di aiutare nella selezione degli adolescenti affetti da varicocele a maggior rischio di infertilità in età adulta a cui suggerire una correzione precoce del varicocele.

Bibliografia

1. Diamond DA, Gargollo PC, Caldamone AA. Current management principles for adolescent varicocele. *Fertil Steril* 2011; 96:1294-8.
2. Skoog SJ, Roberts KP, Goldstein M, et al. The adolescent varicocele: what's new with an old problem in young patients? *Pediatrics* 1997; 100:112-21.
3. Dubin L, Amelar RD. Varicocele size and results of varicocelectomy in selected subfertile men with varicocele. *Fertil Steril* 1970; 21:606-9.
4. Akbay E, Cayan S, Doruk E, et al. The prevalence of varicocele and varicocele-related testicular atrophy in Turkish children and adolescents. *BJU Int* 2000; 86:490-3.
5. Diamond DA. Adolescent varicocele: emerging understanding. *BJU Int* 2003; 92:48-51.
6. Fideleff HL, Boquete HR, Suárez MG, et al. Controversies in the evolution of paediatric-adolescent varicocele: clinical, biochemical and histological studies. *Eur J Endocrinol* 2000; 143:775-81.
7. Guarino N, Tadini B, Bianchi M. The adolescent varicocele: the crucial role of hormonal tests in selecting patients with testicular dysfunction. *J Pediatr Surg* 2003; 38:120-3.
8. Salzhauser EW, Sokol A, Glassberg KI. Paternity after varicocele repair. *Pediatrics* 2004; 114:1631-3.
9. Cayan S, Woodhouse CR. The treatment of adolescents presenting with a varicocele. *BJU Int* 2007; 100:744-7.
10. Sakamoto H, Ogawa Y, Yoshida H. Relationship between testicular volume and varicocele in patients with infertility. *Urology* 2008; 71:104-9.
11. Christman MS, Zderic S, Kolon TF. Comparison of testicular volume differential calculations in adolescents with varicoceles. *J Pediatr Urol* 2014. [Epub ahead of print]
12. De Sanctis V, Ficarra V, Mazzoni G, et al. Il varicocele nell'adolescente: documento della Società Italiana di Medicina dell'Adolescenza (SIMA). *Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescenza* 2007; 5:5-9.
13. Haans LC, Laven JS, Mali WP, et al. Testis volume, semen quality, and hormonal patterns in adolescents with and without a varicocele. *Fertil Steril* 1991; 56:731-6.
14. Laven JS, Haans LC, Mali WP, et al. Effects of varicocele treatment in adolescents: a randomized study. *Fertil Steril* 1992; 58:756-62.
15. Diamond DA, Zurakowski D, Bauer SB, et al. Relationship of varicocele grade and testicular hypotrophy to semen parameters in adolescents. *J Urol* 2007; 178:1584-8.
16. Gershbein AB, Horowitz M, Glassberg KI. The adolescent varicocele: left testicular hypertrophy following varicocelectomy. *J Urol* 1999; 162:1447-9.
17. Okuyama A, Nakamura M, Namiki M, et al. Surgical repair of varicocele at puberty: preventive treatment for fertility improvement. *J Urol* 1988; 139:562-4.
18. Kocvara R, Dolezal J, Hampl R, et al. Division of lymphatic vessels at varicocelectomy leads to testicular oedema and decline in testicular function according to the LH-RH analogue stimulation test. *Eur Urol* 2003; 43:430-5.
19. Kass EJ, Freitas JE, Salisz JA, et al. Pituitary gonadal dysfunction in adolescents with varicocele. *Urology* 1993; 42:179-81.
20. Aragona F, Ragazzi R, Pozzan GB, et al. Correlation of testicular volume, histology and LHRH test in adolescents with idiopathic varicocele. *Eur Urol* 1994; 26:61-6.
21. Podesta ML, Gottlieb S, Medel R Jr, et al. Hormonal parameters and testicular volume in children and adolescents with unilateral varicocele: preoperative and postoperative findings. *J Urol* 1994; 152:794-7.
22. Castro-Magana M, Angulo MA, Canas JA, Uy JS. Improvement of Leydig cell function in male adolescents after varicocelectomy. *J Pediatr* 1989; 115:809-12.
23. Fisch H, Hyun G, Hensle TW. Testicular growth and gonadotrophin response associated with varicocele repair in adolescent males. *BJU Int* 2003; 91:75-8.
24. Tegköl S, Riedmiller H, Gerharz E, et al. Guidelines on Paediatric Urology. European Society for Paediatric Urology 2009.
25. Kass EJ. Adolescent varicocele. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48:1559-69.
26. Raheem OA. Surgical management of adolescent varicocele: systematic review of the world literature. *Urol Ann* 2013; 5:133-9.
27. Illingworth PJ, Groome NP, Byrd W, et al. Inhibin-B: a likely candidate for the physiologically important form of inhibin B in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1321-5.
28. Andersson AM, Müller J, Skakkebaek NE. Different roles of prepubertal germ cells and Sertoli cells in the regulation of serum inhibin B levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:4451-8.
29. Andersson AM, Skakkebaek NE. Serum inhibin B levels during male childhood and puberty. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 180:103-7.
30. Romeo C, Arrigo T, Impellizzeri P, et al. Altered serum inhibin b levels in adolescents with varicocele. *J Pediatr Surg* 2007; 42:390-4.
31. Basar MM, Kisa U, Tuglu D, et al. The effect of varicocele on seminal plasma and serum inhibin-B levels in adolescent and adult men. *Int Urol Nephrol* 2010; 42:47-51.
32. Di Bisceglie C, Bertagna A, Baldi M, et al. Varicocele sclerotherapy improves serum inhibin B levels and seminal parameters. *Int J Androl* 2007; 30:531-6.
33. Serefoglu EC, Saitz TR, La Nasa JA Jr, Hellstrom WJ. Adolescent varicocele management controversies. *Andrology* 2013; 1:109-15.
34. Korets R, Woldu SL, Nees SN, et al. Testicular symmetry and adolescent varicocele - does it need followup? *J Urol* 2011; 186:1614-8.

Corrispondenza:

Dr.ssa Rossella Gaudino

Dipartimento della Vita e della Riproduzione

Clinica Pediatrica - Policlinico "Giambattista Rossi", Università di Verona

Piazzale L.A. Scuro, 10 - 37134 Verona

Tel: +39 0458124395 - Fax: + 39 0458124302

Dentistry and eating disorders: a comprehensive concept of health care

Adelaide Conti¹, Paola Delbon¹, Laura Laffranchi², Corrado Paganelli²

Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Brescia.

¹ Sezione di Sanità Pubblica e Scienze Umane – Centro di Studio e di Ricerca di Bioetica (con il contributo della Fondazione Poliambulanza);

² Dental School.

Summary

Dental care professionals have a key role in identifying anorexia nervosa and bulimia nervosa, through an early identification of smooth erosion of the lingual surfaces of the upper teeth or perimylolysis as common effect of self – induced vomiting. Opening an effective dialogue from the beginning with the purpose of building a therapeutic alliance with patients suspected of having an eating disorder can be difficult – in particular when the patient is an adolescent and then dental professional must involve his/ her parents – but it is the first step in order to make an appropriate management and successive oral state monitoring, and to refer the patient to other healthcare professionals (psychiatrists, psychologists, nutritionists) for a definitive diagnosis and appropriate medical care with empowerment of the patients.

Key words: Eating disorders, dentists, confidentiality, communication, minors.

Odontoiatria e disturbi del comportamento alimentare: un concetto globale di tutela della salute

Riassunto

Gli odontoiatri possono svolgere un ruolo fondamentale nell'individuazione di situazioni di anoressia e bulimia nervosa, attraverso una precoce rilevazione dell'erosione dello smalto dei denti quale effetto comune di episodi di vomito autoindotto. L'instaurazione di un effettivo dialogo fin dall'inizio, con l'intento di costruire un'alleanza terapeutica con pazienti che si sospetta affetti da disturbi del comportamento alimentare può risultare difficile – in particolare quando il paziente è adolescente e quindi vengono coinvolti i genitori – ma rappresenta il primo passo al fine di realizzare una efficace gestione e successivo monitoraggio della salute orale del paziente, e di indirizzarlo ad altri professionisti sanitari (psichiatri, psicologi, nutrizionisti) per la definizione della diagnosi e per l'offerta di una efficace cura con la responsabilizzazione del paziente.

Parole chiave: Disturbi del comportamento alimentare, odontoiatri, riservatezza, comunicazione, minori.

Introduction

The two main eating disorders of importance to dentistry are anorexia, a psychiatric disorder characterized by deliberate weight loss, unrealistic fear of weight gain, and distortion of body image, and bulimia nervosa, a serious eating disorder characterized by repeated episodes of binge eating and secondly excessive concerns with the control of body weight by compensatory behaviour

(e.g. self-induced vomiting, fasting, excessive exercise, using laxative) in order to prevent weight gain.

Dental care professionals have a key role in identifying these eating disorders – frequently alternate periods of the same pathologic behaviour – that can have a severe impact on oral health; in particular the main oral problem seen in these patients

stems from self-induced vomiting: *"the most common effect of chronic regurgitation of gastric contents is smooth erosion of the lingual surfaces of the upper teeth or perimyolysis"*, that is usually observable after the patient has been binge eating and purging for at least two years (1).) In particular the differential diagnosis of such lesions is easy, as the alimentary perimyolysis is diffused, while the vomiting effect is limited to lingual surface as the pathogenesis of the lesions is due to repeated exposition to acid gastric content.

Dentist and oral hygienists, through an early identification of these oral manifestations can contribute to the well-being of the patient, not only through an appropriate management and successive oral state monitoring, but in particular through an *"holistic, multidisciplinary, healthcare approach"*, referring the patient to other healthcare professionals for a definitive diagnosis and appropriate medical care (2) and also monitoring the effect of the treatment, intercepting relapse of the efficacy.

The dental professional – eating disordered patient relationship

When the patient has an eating disorder, many factors may contribute to make difficult to develop a therapeutic alliance: these patients may conceal the true origin of their dental problems because of guilt, shame and self-denial; on the other hand dental professionals may prefer not pursue any suspicion they may have, due to the fear of losing the patient or insufficient confidence in their suspicion (3), but also have a perceived independent view from weight related healthcare professionals.

People presenting eating disorders may be ambivalent about revealing their behaviors, because they believe that they will be treated unsympathetically, or have heard about the negative treatment experience of others, or fear compulsory treatment: *"Anorexia nervosa in particular is sometimes perceived by the patient as a valued life-style choice or the only possible way for them to live. Many will fear the effects of treatment; someone with anorexia nervosa may believe that treatment will make them fat, whilst a patient with bulimia nervosa may fear that stopping vomiting will render them vulnerable to impulsive binge eating without recourse to compensatory purging"* (4).

Recognition and appropriate management of eating disordered patients require knowledge about the relationship between eating disorders and dental erosion and communication skills to obtain adequate anamnestic information and to make a treatment plan for the patient: the patient may admit or not having an eating disorder on initial questioning regarding any difficulty with eating or maintaining weight during early office visits, but *"the dentist can persevere gently during initial and subsequent appointments to open communication about the problem"* (1). Positive comments (e.g. *"The dentist was prepared to help,*

relaxed, professional. I felt taken care of"; *"It felt good to be believed and listened to"*; *"Neutral and careful. It decreased my feeling of shame"*) and negative comments (e.g. *"The dentist minimized the problem. I felt offended"*; *"The dentist seemed insecure and probably did not have relevant knowledge"*; *"The dentist acted unpleasantly and ask me a lot of questions about different things. It felt horrible. A dentist has no right to interfere with a patient's private life and should not ask about anything but oral health"*) by patients who had told to their dentists about their eating disorder, emerging in a survey carried out through the administration of an anonymous questionnaire to women recruited from the major organization for women with eating disorders in Norway (5) can help to find the best approach to these patients.

Some Authors (6) suggested to dental professionals some steps to opening dialogue and building an interaction with a patient who is suspected of having an eating disorder and who does usually not readily admit his/ her behavior, in order to gradually begin an effective dialogue with the patient, in an adequate context, not in direct contact with other patients, with a non-judgmental approach, telling the patient, who may be apprehensive at the initial dental visit, they would like to ask him some questions to better understand the changes they are seeing in his/her mouth, to assist with his/ her health, not to judge or change him or her.

Eating disorders are a prime example of dentistry – and oral health care – as integral part of comprehensive care, where dental professionals assume central roles *"in prevention, early recognition of oral and systemic medical disease, and collaboration with other health care professional"* (7) but also empowerment of patient in control of obesity, junk food abuse and inequalities effect.

In this perspective, specific oral treatment is part of a global healthcare activity: *"the patient will gain confidence in the dentist when pain is relieved, temporary restorations are placed, dentin sensitivity is reduced, and facial appearance improves"* and when they understand the relationship between vomiting and dental erosion, they may become more motivated to reduce their behavior (8).

Minors and eating disorders

The eating disorder often begins in adolescence.

When the patient is a minor – with a few exceptions that recognize minor's autonomy in healthcare treatment decisions (e.g., in Italy, access to contraception, access to the treatment of drug addiction, with absolute protection of confidentiality) parents need to be made aware of the patient's condition and their consent is requested to processing of sensitive data and to provide dental care to them and also to refer them to other medical professionals for a definitive diagnosis and appropriate global care. Anyway, dental professionals must involve the minor, taking into consideration his/ her opinion in proportion to age and capacity for discernment.

These considerations led to a complex ethical issue, *"when should*

a minor's request for confidentiality be honored?" (9) confidentiality can be "controversial" (10), in particular when the patient is an adolescent (11, 12).

When a minor objects to involving his/ her parents and disclosing to them his/her behavior, if on one hand informing them may dissuade him/her from seeking the medical attention he/she needs e.g. because of shame or fear for parents' reaction or for compulsory treatment, on the other hand, normally, even from the point of view of ethics, the parents need to be involved in the minor's best interest because they are the primary support for him/her.

Conclusions

Opening an effective dialogue with eating disordered patients from the beginning, with the purpose of building a therapeutic alliance, may be difficult. In particular, when the patient is a minor, many aspect as patient's best interest, confidentiality, parental involvement have to be considered.

Communication and confidentiality may become an important instrument to obtain from the patient an accurate history and encourage the young patient to involve his/her parents and help him/her to understand the importance of their involvement by dental professionals.

Patients with eating disorders make dental professional become aware of their important role not only in curing the specific dental problem through oral health care treatment – a first step in developing the therapeutic alliance with the patient – but also and in particular in contributing to the well-being of the patient, through the early identification of oral manifestations related to anorexia nervosa and bulimia nervosa and referring the patient him/herself to other healthcare professionals for appropriate medical care, according to a concept of medical and dental activity nor refer-

red to a specific problem to solve, but as part of a comprehensive dimension of healthcare.

References

1. American Dental Association – Council on Access, Prevention and Interprofessional Relations. November 2006. Women's Oral Health Issues. Available from: http://www.ada.org/sections/professionalResources/pdfs/healthcare_womens.pdf
2. Ahmed KE. The psychology of tooth wear. *Spec Care Dentist* 2013; 33(1):28-34.
3. Hermont AP, Pordeus IA, Paiva SM, et al. Eating disorder risk behavior and dental implications among adolescents. *Int J Eat Disord* 2013; 46(7):677-83.
4. National Collaborating Centre for Mental Health. 2004. Eating disorders. Core interventions in the treatment and management of anorexia nervosa, bulimia nervosa, and related eating disorders. Available from: http://www.nccmh.org.uk/guidelines_ed.html
5. Willumsen T, Graugaard PK. Dental fear, regularity of dental attendance and subjective evaluation of dental erosion in women with eating disorders. *Eur J Oral Sci* 2005; 113(4):297-302.
6. Burkhart N, Roberts M, Alexander M, et al. Communicating effectively with patients suspecting of having bulimia nervosa. *J Am Dent Assoc* 2005; 136(8):1130-1137.
7. DeBate RD, Shuman D, Tedesco LA. Eating disorders in the oral health curriculum. *J Dent Educ* 2007; 71(5):655-663.
8. Faine MP. Recognition and management of eating disorders in the dental office. *Dent Clin North Am* 2003; 47(2):395-410.
9. Foy PJ. What are the ethical considerations surrounding a minor's request for confidentiality? *J Am Dent Assoc* 2009; 140(4):481-482.
10. Churchill JL. What's a dentist to do? To say or not to say. *Northwest Dent* 2006; 85(1):39-40.
11. Chiodo GT, Tolle SW. Confidentiality between the dentist and the adolescent. Part. I. *Gen Dent* 1993; 41(3):206-207.
12. Chiodo GT, Tolle SW. Confidentiality between the dentist and the adolescent. Part. II. *Gen Dent* 1993; 41(4):284-285.

Corrispondenza:

Adelaide Conti

Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche, Scienze Radiologiche
e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Brescia

E-mail: adelaide.conti@unibs.it

ESPERIENZA SUL CAMPO

Oltre la visita di idoneità agonistica

Marco Bologna

Medico di Medicina Generale - ASL Milano città, distretto 6

Riassunto

57 ragazzi maschi nati nel 1998-2000, praticanti calcio e basket in una società dilettantistica sono stati sottoposti a visita medica allo scopo di valutare la crescita e identificare eventuali patologie in fase iniziale, che avrebbero potuto predisporre a infortuni durante l'attività fisica. La visita ha compreso la rilevazione delle misure antropometriche (peso, altezza e altezza da seduto), l'esame dei genitali e uno screening per scoliosi, flessibilità e propriocezione. Lo scopo della visita era rendere la pratica sportiva più sicura possibile diminuendo i rischi per la salute e prevenire le principali patologie andrologiche. I risultati ottenuti supportano la necessità di visitare i ragazzi, in aggiunta alla visita di idoneità agonistica, coinvolgendo le famiglie e spiegando loro l'importanza della prevenzione.

Parole chiave: prevenzione, adolescenza, crescita, varicocele.

Beyond pre participation sports screening

Summary

57 Italian boys, born between 1998-2000 who play soccer and basketball in a non-professional club, underwent a physical examination in order to evaluate their growth and identify clinically latent or already present diseases that could predispose a danger during physical activity. The examination consisted in anthropometric measurements (weight, height and sitting height), genital examination and a screening for scoliosis, flexibility and proprioception. The goal of the examination was to make physical activity as safe as possible by minimizing the associated risks to health and prevent andrological diseases. Our findings support the necessity of seeing boys, beyond pre participation screening, involving parents and explaining them the worth of prevention.

Key words: prevention, growth, adolescence, varicocele.

Dal Medico Scolastico al Pediatra di Libera Scelta

Il 'Regolamento di applicazione titolo III del D.P.R. 11 febbraio 1961, n. 264' all'art. 2 affidava alla medicina scolastica 'la profilassi, la medicina preventiva, la vigilanza igienica, il controllo dello stato di salute di ogni scolaro' (1).

L'avvio del SSN, nel 1978, ha progressivamente svuotato le competenze del medico scolastico distribuendole tra i vari dipartimenti dell'ASL e il Pediatra di libera scelta. La Regione Lombardia, nella circolare numero 33/SAN, afferma: 'L'articolo 3, abolendo obblighi già superati dalla normativa successiva al D.P.R. 22.12.1967 n. 1518, non modifica né sopprime interventi di medicina scolastica o servizi di prevenzione dell'età evolutiva, e non vanifica quanto previsto da successivi atti. In particolare: le cartelle sanitarie individuali sono state sostituite dal libretto sanitario individuale, compilato a cura del Pediatra di Libera Scelta (PLS); le stesse visite e screening effettuate a cura del medico scolastico sono attualmente affidate al PLS, come i bilanci di salute peraltro oggetto di specifici accordi regionali' (2).

Questi bilanci di salute sono definiti nell'ACN allegato L, denominato 'Progetto salute infanzia', dove si recita: 'Il «Progetto salute infanzia», salve diverse determinazioni regionali, è costituito da un piano base che preveda almeno sei bilanci di salute, pianificati in età che possono permettere adeguati interventi di educazione sanitaria e profilassi delle malattie infettive... Il pediatra è tenuto all'esecuzione delle visite età filtro secondo protocolli operativi, conformi al piano base del presente progetto (Tabella 1), definiti mediante accordi a livello regionale. Tali protocolli devono prevedere un minimo di cinque bilanci di salute da eseguirsi nella fascia d'età zero sei anni secondo le tabelle seguenti fatti salvi diversi accordi regionali. Le Regioni possono, previo specifico accordo, prevedere lo svolgimento di ulteriori bilanci di salute di cui due entro il sesto anno di vita ed altri entro il periodo adolescenziale, per gli assistiti in carico' (3).

Tabella 1.

Bilanci di Salute Proposti dall'Accordo Collettivo Nazionale (Da : ACN Pediatria Allegato L) (3).

Piano base		Primo livello di implemento			Secondo livello di implemento
Bilanci di salute		Obiettivi			
Età	Intervento	Modulo di educazione sanitaria	Modulo di profilassi malattie infettive	Azione esecutiva	Azione integrativa
60/90 gg	Esame fisico, misurazione peso, altezza, circonferenza cranica, Valutazione psicologoria e sensoriale	Prevenzione incidenti da trasporto in auto. Prevenzione Sids. Prevenzione complicanze da fumo passivo. Sostegno all'allattamento al seno	Promuovere i livelli di copertura per le vaccinazioni previste dai calendari vaccinali	Linea guida: - trasporto sicuro in auto - prevenzione Sids - fumo passivo - aspetti nutrizionali Consenso informato sulle vaccinazioni Informazioni reazioni avverse ai vaccini	Riflesso rosso Riflessi pupillari Questionario di rilevazione delle capacità uditive Vaccinazioni
180 gg ± 30 gg	Esame fisico, misurazione peso, altezza, circonferenza cranica, Valutazione psicologoria e sensoriale	Prevenzione incidenti domestici	Mantenere e/o incrementare i livelli di copertura vaccinale previsti	Linea guida caduta e pericoli sul fasciatioio	Questionario di rilevazione delle capacità uditive Riflesso pupillare alla luce Riflesso rosso
-30 gg 360 gg +50 gg	Esame fisico, misurazione peso, altezza, circonferenza cranica, Valutazione psicologoria e sensoriale	Prevenzione incidenti Prevenzione disturbi alimentari sovrappeso ed obesità	Mantenere e/o incrementare i livelli di copertura vaccinale previsti	Presentazione MPR e recupero ritardi vaccinali Linea guida pericoli da caduta, soffocamento, corpi estranei, ecc... Linee guida nutrizionali	Cover test Vaccinazioni
24 mesi ± 180 gg	Esame fisico, misurazione peso, altezza, circonferenza cranica, Valutazione psicologoria e sensoriale Valutazione linguaggio	Prevenzione incidenti Prevenzione disturbi alimentari sovrappeso ed obesità	Mantenere e/o incrementare i livelli di copertura e recupero dei ritardi vaccinali	Linea guida pericoli da caduta, soffocamento, corpi estranei, ecc... Linee guida nutrizionali	Stereo test di Land Cover test
3 anni ± 180 gg	Esame fisico, misurazione peso, altezza, circonferenza cranica, Valutazione psicologoria e sensoriale Valutazione linguaggio	Prevenzione incidenti Prevenzione disturbi alimentari sovrappeso ed obesità	Recupero dei ritardi vaccinali	Linee guida nutrizionali	Vaccinazione Stereo test di Lang
5/6 anni	Esame fisico, misurazione peso, altezza, circonferenza cranica, Valutazione psicologoria e sensoriale Valutazione linguaggio	Prevenzione incidenti Prevenzione disturbi alimentari sovrappeso ed obesità	Mantenere e/o incrementare i livelli di copertura e recupero dei ritardi vaccinali	Sostegno al regolare completamento del ciclo vaccinale Linee guida nutrizionali	Vaccinazione Podoscopia Test di acuità visiva

Il bilancio di salute nell'ambulatorio del PLS, implica una scelta attiva del genitore che deve prenotare l'appuntamento e trovare il tempo per portare il figlio alla visita. Se da una parte è positivo il tentativo di coinvolgere attivamente i genitori, dall'altro nella società complessa in cui viviamo e tenendo conto che spesso la famiglia è frammentata al proprio interno, questo può rappresentare un ostacolo. Inoltre non è previsto un avviso in forma scritta

alle famiglie come, invece, avviene per le vaccinazioni e bisogna sottolineare che non tutte le Regioni hanno recepito la normativa. In Lombardia l'ultimo bilancio di salute, previsto all'età di 12 anni, dovrebbe rappresentare il momento di raccordo con l'attività assistenziale prestata dal medico di Medicina Generale, per garantire a quest'ultimo una storia sanitaria dell'adolescente preso in carico. In realtà, nel passaggio dal PLS al MMG, intorno ai 14 anni,

non c'è un passaggio di consegne e il MMG deve ricostruire tutta la storia del nuovo assistito adolescente affidandosi alla memoria del genitore.

Dopo i 12 anni l'unica visita medica, di significato preventivo, la visita di idoneità agonistica, è obbligatoria solo per coloro che praticano uno sport organizzato, all'interno di una federazione sportiva del CONI.

Ricordiamo, infine, che i giovani, nati a partire dal 1.1.1985, non vengono più sottoposti alla visita obbligatoria di leva che costituiva un momento di screening e di diagnosi precoce per alcune patologie, soprattutto in ambito andrologico, come il varicocele, la cui incidenza è intorno al 20% (4), l'ipofonia testicolare, la fimosi (5) e la ginecomastia (6). Quest'ultima, pur essendo nella maggior parte dei casi un fenomeno fisiologico, è spesso fonte di ansia per l'adolescente e per la famiglia.

In questo contesto abbiamo pensato proporre una visita medica di prevenzione per alcune delle principali patologie presenti in età adolescenziale, cercando di coinvolgere direttamente le famiglie.

Soggetti e metodi

Tra Aprile e Maggio 2013 sono stati reclutati 57 ragazzi maschi, nati nel 1998-2000, praticanti Calcio e Basket in una società dilettantistica ('G.S. Rondinella A.S.D.' di Sesto San Giovanni in provincia di Milano).

I genitori sono stati invitati ad una serata in cui sono state fornite informazioni sugli aspetti medici della crescita, sulla prevenzione in età evolutiva e si è spiegato lo scopo e le modalità della visita proposta.

Ad ogni famiglia, che ha accettato di sottoporre il proprio figlio alla visita, è stato chiesto di compilare un foglio con i dati anamnestici del ragazzo e firmare il consenso informato. L'adesione è stata superiore al 90%.

Ogni ragazzo è stato, successivamente, sottoposto a visita medica comprendente la misurazione di peso, altezza, altezza da seduto, screening andrologico, controllo della colonna vertebrale, test della flessibilità, valutazione della propriocezione e podoscopia.

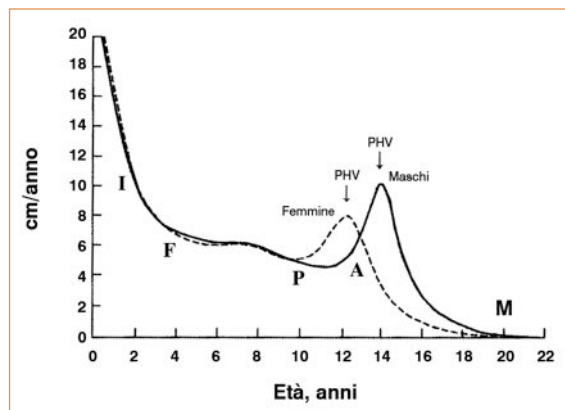
Altezza, peso e BMI di ogni ragazzo sono stati elaborati con il programma 'Growth Calculator' della SIEDP (Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica) utilizzando le curve di Cacciari (7). L'età di insorgenza del PHV (Peak Height Velocity) (Figura 1) è stata calcolata secondo lo studio della 'University of Saskatchewan, Canada' (8-10).

Il controllo della colonna è stato fatto ispettivamente, in stazione eretta, con l'ausilio del filo a piombo. Un eventuale gibbo, evidenziato con il test di Adam, è stato misurato con lo scoliosometro ed è stato considerato patologico un angolo maggiore di 5° (11).

Il test della flessibilità è stato eseguito con il forward bending misurando i centimetri mancanti da terra ed usando un cut off di 10 cm. La propriocezione è stata valutata facendo stare il ragazzo in equilibrio alternativamente su una sola gamba, prima ad occhi

Figura 1.

Curva di velocità della statura. La figura evidenzia la differenza temporale e quantitativa del PHV tra maschi e femmine. Le lettere indicano la divisione della curva in base al ciclo di vita (Infanzia, Fanciullezza, Prepubertà, Adolescenza, Maturità). (Modificata da Nicoletti, 2010 (12)).



aperti e poi ad occhi chiusi, e valutando i movimenti di compensazione per mantenere l'equilibrio in un periodo di 30" per ogni gamba. La tecnica è sicuramente soggettiva ma adeguata allo scopo dello studio.

Risultati

Nella tabella 2 sono riassunte le caratteristiche antropometriche dei ragazzi. L'analisi dei risultati (Figura 2) ha mostrato una percentuale di sovrappeso del 28%, in linea con i dati della letteratura.

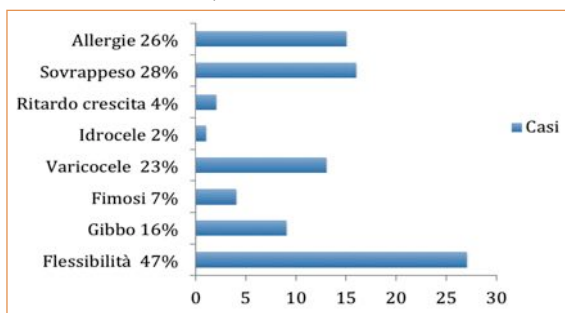
Tabella 2.

Dati antropometrici dei ragazzi sottoposti allo studio.

	Età	PHV	Peso	Altezza	BMI
N validi	57	57	57	57	57
Media	13.6	13.96	54.80	163.19	20.46
Mediana	13.6	14	53.3	164	20
D.S.	0.64	0.60	11.97	9.15	3.45

Figura 2.

Prevalenza dei problemi riscontrati durante la visita.



ra. Alta è la percentuale di ragazzi che presentano problemi di flessibilità: il 47% tenendo come cut off 10 cm e, comunque, il 25% portando il cut off a 15 cm.

Il risultato del test della propriocezione è stato in media buono con alcune eccezioni in coloro che avevano subito una pregressa distorsione di caviglia.

Sono stati rilevati 9 casi (16%) di gibbo dorsale o lombare con un angolo misurato allo scoliosometro per tutti inferiore a 5°.

La podoscopia ha evidenziato un caso di piattismo bilaterale di II grado e due casi di piattismo monolaterale di II grado, tutti non sintomatici.

La percentuale di problemi andrologici riscontrati (32%), in primis varicocele (23%), è in linea con i dati epidemiologici. Un ragazzo ha rifiutato l'esame dei genitali. La fimosi è stata riscontrata in circa il 7% dei ragazzi.

In 3 soggetti è stato riscontrato una bassa statura, definita come moderata se inferiore al 10° percentile fino al 3°, o accentuata se inferiore al 3° percentile (12).

Discussione

La flessibilità, intesa come la capacità di eseguire movimenti e gesti con la più ampia escursione articolare possibile, è una capacità fondamentale per eseguire qualunque gesto atletico e dipende sia dalla capacità di movimento dell'articolazione sia dalla componente muscolotendinea. È una capacità facilmente allenabile e alcuni semplici esercizi permettono di raggiungere in poco tempo ottimi risultati (13). Bisogna sottolineare l'importanza della flessibilità, in particolare della catena cinetica posteriore, in termini di prevenzione, soprattutto in relazione al mal di schiena, alla pubalgia e agli stiramenti dei muscoli ischiocrurali (14, 15).

L'alta percentuale di problemi della flessibilità è in parte da attribuirsi al periodo di accrescimento e in parte al poco tempo dedicato per allenare questa capacità. Bisogna, inoltre, considerare lo stile di vita degli adolescenti che, al di fuori dell'attività fisica organizzata, sono spesso impegnati, oltre allo studio, in giochi sedentari, principalmente videogiochi.

La difficoltà riscontrata nel test di propriocezione, soprattutto nei ragazzi con una storia di pregresso infortunio, evidenzia la neces-

sità non solo di una corretta diagnosi e terapia immediata ma soprattutto la necessità di una corretta riabilitazione poiché la scarsa propriocezione aumenta il rischio di infortuni, in particolare alla caviglia e al ginocchio.

I dismorfismi della colonna erano tutti iniziali e, visto l'angolo inferiore ai 5°, non è stata fatta diagnosi di scoliosi né è stato richiesto un accertamento radiografico ma è stato consigliato di continuare l'attività sportiva e sottoporsi a stretto monitoraggio clinico per valutarne l'evoluzione.

Per quanto riguarda il varicocele è importante evidenziare che, tra i casi diagnosticati, solo due erano già a conoscenza del problema. In uno stesso ragazzo contemporaneamente al varicocele sinistro è stato riscontrato un idrocele destro.

Il varicocele clinico, definito come una varicosità del plesso pampiniforme, insorge, comunemente, in pubertà. La diagnosi è semplice ed il successivo approfondimento con l'ecocolordoppler, assolutamente non invasivo. Poiché circa il 20% degli adulti con varicocele presentano infertilità, si pone il problema della correzione chirurgica sulla quale esistono ancora incertezze riguardo alla necessità e, soprattutto, al timing dell'intervento (16).

Le indicazioni all'intervento, secondo la *American Urological Association*, sono: 1) la presenza di varicocele associato ad una ipotrofia del testicolo omolaterale 2) concomitanti condizioni che influiscono sulla fertilità 3) un varicocele clinico bilaterale 4) un varicocele sintomatico, 5) l'esame del liquido seminale 6) la risposta al test di stimolazione con GnRH (16, 17). Bisogna evidenziare che, allo stato attuale, l'esame del liquido spermatico non è un criterio affidabile prima dei 18 anni e la risposta al test di stimolazione con GnRH non è ancora un criterio affidabile così come il dosaggio dell'inibina B (16).

I casi di fimosi rientravano nei gradi 1-3 della classificazione di Kikiros (Tabella 3). Una terapia di 4 settimane con un cortisonico locale (betametasone valerato 0,05%) ha risolto la situazione in tutti i casi (18).

Per la maggior parte dei partecipanti allo studio, questa è stata la prima occasione di controllo dei genitali.

Nei casi di bassa statura il picco del PHV risultava a 15 anni, 1 anno circa oltre la media. In un ragazzo con statura inferiore al 3° percentile era già stato eseguito un dosaggio dell'IGF-1 e uno screening per ipotiroidismo e celiachia, risultati tutti nella norma.

Tabella 3.

Classificazione della fimosi basata sulla retraibilità del prepuzio. Kikiros (18).

Score	Retraibilità del prepuzio
0	Retrazione completa senza restringimento dietro il glande, o retrazione limitata solo da aderenze congenite al glande
1	Completa retrazione del prepuzio con restringimento dietro il glande
2	Esposizione parziale del glande. Il fattore limitante è il prepuzio e non le aderenze congenite
3	La retrazione è parziale e il meato appena visibile
4	La retrazione è scarsa, non sono visibili né il meato né il glande
5	Nessuna retraibilità.

Negli altri casi si è optato per un successivo controllo dopo 4 mesi per valutare la velocità di crescita e la progressione dello sviluppo puberale.

L'analisi della scheda anamnestica, compilata dai genitori, ha evidenziato una prevalenza di allergie del 29%. È da notare che Sesto San Giovanni è una zona altamente industrializzata che, nel recente passato, ha ospitato grandi insediamenti industriali.

Lo studio, vista la percentuale dei problemi rilevati, dimostra la necessità di una maggiore informazione alle famiglie perché, al di là della visita medico-sportiva, sottopongano i figli a visite mediche di screening presso il PDF o il MMG.

Va, inoltre, ripensato il passaggio dal Pediatra al MMG in un'ottica di maggior collaborazione ed è utile prevedere almeno un bilancio di salute in età adolescenziale.

Sono auspicabili ulteriori studi che possano coinvolgere più società sportive e, possibilmente, uno screening nelle scuole per coinvolgere anche quei ragazzi che non praticano un'attività sportiva organizzata.

Ringraziamenti

Si ringrazia il 'G.S. Rondinella A.S.D.', Presidente, Allenatori e Dirigenti per la sensibilità e la disponibilità mostrata, le famiglie che hanno accolto con favore l'iniziativa e hanno incoraggiato e motivato i ragazzi a partecipare e i ragazzi ai quali lascio la speranza di crescere in un'Italia che si occupi e preoccupi di loro.

Bibliografia

1. Regolamento di applicazione titolo III del D.P.R. 11 febbraio 1961, n. 264 pubblicato sulla GU n.100 del 22-4-1961.
2. Regione Lombardia Giunta Regionale Direzione Generale Sanità Circolare numero 33/SAN Oggetto: Indicazioni sull'applicazione della Legge Regionale 4 agosto 2003 n. 12 "Norme relative a certificazioni in materia di igiene e sanità pubblica". Disponibile sul sito della Regione Lombardia: <http://www.sanita.regione.lombardia.it>
3. Accordo Collettivo Nazionale per la disciplina dei rapporti con i Medici Pediatri di libera scelta ai sensi dell'Art. 8 del D.LGS. N. 502

del 1992 e successive modifiche ed integrazioni. Disponibile sul sito della SISAC: <http://www.sisac.info>.

4. Nguyen HT. Hernia, hydroceles, testicular torsion and varicocele. In: Docimo SG, editor. *The Kelalis-King-Belman Textbook of Clinical Pediatric Urology*. 5nd ed. Informa healthcare UK Ltd, 2007, p. 1282-1287.
5. Hsieh TF, Chang CH, Chang SS. Foreskin development before adolescence in 2149 schoolboys. *Int J Urol*. 2006; 13(7): 968-70.
6. Dattani MT, Hindmarsh PC. Normal and abnormal puberty. In: *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology* 5th ed. Blackwell Publishing Ltd; 2005, p. 183-210.
7. Cacciari E, Milani S, Balsamo A, et al. Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (2 to 20 yr). *J. Endocrinol. Invest.* 2006; 29:581-593.
8. Mirwald RL. The Saskatchewan Growth and Development Study In: Ostyn M, Beunen G, Simons J, editors. *Kinanthropometry*. 2nd ed. Baltimore: University Park Press; 1978. p. 289-305.
9. Mirwald RL, Baxter-Jones AD, Bailey DA, et al. An assessment of maturity from anthropometric measurements. *Med Sci Sports Exer* 2002; 34:689-94.
10. Sherar B, Robert L. Mirwald RL, et al. Prediction of adult height using maturity-based cumulative height velocity curves. *J Pediatr* 2005; 147:508-14.
11. Hresko MT. Idiopathic Scoliosis in Adolescents. *N Engl J Med* 2013; 368:834-841.
12. Nicoletti I. *Semeiotica auxologica per il monitoraggio della crescita e dei suoi disturbi. Manuale per i medici*. Edizione centro studi auxologici. Firenze; 2010.
13. Kamandulis S, Emelijanovas A, Skurvydas A. Stretching exercise volume for flexibility enhancement in secondary school children. *J Sports Med Phys Fitness* 2013; 53(6):687-92.
14. Johnson A, Doherty PJ, Freemont A. Investigation of growth, development, and factors associated with injury in elite schoolboy footballers: prospective study. *BMJ* 2009; 338:b490.
15. Petersen J, Holmich P. Evidence based prevention of hamstring injuries in sport. *Br J Sports Med* 2005; 39:319-323.
16. Serefoglu EC, Saitz TR, La Nasa JA Jr, et al. Adolescent varicocele management controversies. *Andrology*, 2013; 1:109-115.
17. American Urologic Association. Best Practice statements. Report on Varicocele and Infertility 2001.
18. Kikiros CS, Beasley SW, Woodward AA. The response of phimosis to local steroid application. *Pediatr Surg Int* 1993; 8:329-332.

Corrispondenza:

Dr. Marco Bologna

Via Timavo, 31 - 20099 Sesto San Giovanni (MI)

Tel: 339.6121341 - Fax 02.26263536

E-mail: marcob_63@fastwebnet.it



Insegnategli a perdere: dedicato ai genitori

Fabio Franchini

Gruppo di Studio di Medicina dell'Età Evolutiva, Firenze.

I nuovi adolescenti

1. «Fin dall'infanzia, dagli tutto quello che vuole; così crescerà che il mondo abbia l'obbligo di mantenerlo.
2. Se impara una parolaccia, ridetene; così credere di essere divertente.
3. Mettete in ordine tutto quello che lascia in giro: libri, scarpe, abiti; fate voi quello che dovrebbe fare lui, in modo che si abitui a scaricare su altri le sue responsabilità.
4. Litigate spesso in sua presenza; così non si stupirà troppo se a un certo momento vedrà disgregarsi la famiglia e imparerà a fare altrettanto, se si sposerà.
5. Date al ragazzo tutto il denaro che chiede. Non lasciate mai che se lo guadagni, perché dovrebbe faticare come avete fatto voi, per avere quel che vuole?
6. Soddisfare ogni suo desiderio per il mangiare, il bere e le comodità; negargli qualche cosa potrebbe creargli pericoli "complessi".
7. Quando si mette in un guaio serio, scusatevi con voi stessi dicendo: "Non siamo riusciti a farlo rigar dritto".
8. Preparatevi ad una vita di amarezze; non vi mancheranno».

Alterazione del ruolo dei genitori

Secondo alcuni Autori la "strutturazione organizzativa di tipo materno o l'ipostrutturazione organizzativa di tipo paterno delle attuali famiglie rappresenta una delle sindromi più drammatiche della società odierna" e noi non possiamo che confermare questa affermazione, in base alle nostre continue osservazioni.

L'ansia dei genitori rende la vita difficile ad essi e ai figli insieme, giacché i figli crescono all'ansia dei genitori con un'ansia ancora più intensa, che a sua volta aggrava quella dei genitori, in una reazione a catena. Indipendentemente dall'evento scatenante, la reazione d'ansia del genitore suscita sempre nel figlio un'ansia molto intensa: compaiono sintomi come vomito, insonnia, tachicardia ecc. (cioè alterazioni psicosomatiche): il figlio, reagisce a quello che ha suscitato l'ansia del genitore, qualunque cosa sia, come se si trattasse di una catastrofe, della fine del mondo. Per padroneggiare ciascuna nuova fase del suo sviluppo psichico e sociale, il ragazzo ha bisogno della comprensione, della sensibilità e dell'aiuto dei suoi genitori, altrimenti la sua futura personalità sarà segnata dalle cicatrici causate da ferite psicologiche. Il genitore deve resistere all'impulso di cercare di costruire il figlio che lui vorrebbe avere, e aiutarlo invece a sviluppare appieno, secondo i suoi

ritmi, le sue potenzialità, a divenire quello che lui vuole e può essere, in armonia con la sua dotazione naturale e come risultante della sua individualissima storia. Non esistono ragazzi immaturi ritardati ma solamente giovani poco stimolati e incoraggiati.

Come ammettono sia la dottrina comportamentistica sia la teoria freudiana, i nostri atteggiamenti, il nostro comportamento, (anche quello chiuso e deprimente) la nostra stessa personalità possono modificarsi, e di fatto si modificano, nel corso di tutta la vita. Spesso il fattore decisivo è il modo in cui il genitore si muove in una data situazione, perché è questa che per il figlio costituisce la guida al significato dell'evento. Gli atteggiamenti interiori del genitore, quali si esprimono nella sua condotta nelle singole situazioni, piccole e grandi, (ad esempio riparare un elettrodomestico, far ripartire un'auto ferma) sono ciò che più agisce sul ragazzo. Ecco perché un buon genitore è quello le cui azioni e reazioni, la cui approvazione, disapprovazione (entrambe ugualmente importanti e necessarie per educare i figli) sono temperate da una rispettosa considerazione per il modo in cui il figlio percepisce le cose, i genitori ideali ed equilibrati in una parola maturi, si sforzano di valutare le cose e di reagire a esse non d'impulso (mai urlare o strepitare) sia dal loro punto di vista di adulti, sia da quello ben diverso del figlio adolescente; cercando di integrare per quanto possibile i due punti di vista e di agire in base a tale integrazione. Si deve far capire al giovane che la famiglia è come una squadra dove ognuno è legato al comportamento dell'altro.

L'egoismo dei genitori (vogliamo stare tranquilli!!) non può imbrigliare il desiderio di libertà dei figli; questo comporta una continua inevitabile sofferenza del padre e della madre che non cessa mai, anche quando l'adolescente è divenuto adulto (dov'è, cosa farà, ecc.).

Conclusioni

*"Peter, i ragazzi vogliono stare con te, tu non hai mai tempo per loro; dopo sarai tu a cercare loro, ma sarà troppo tardi
Aiutali, sono pochi anni... poi è tutto finito".*

Da: "Hook – Capitan Uncino" 1992

Corrispondenza:

Fabio Franchini

Professore Associato di Pediatria – Università di Firenze

E-mail: prof.f.franchini@virgilio.it



Glutathione S-transferase gene deletions and their effect on iron status in egyptian children with β -thalassemia major

Manal M. Adb-Elgawad¹, Rania S. Swelem², Dalia A. Elneily², Ashraf Soliman¹, Vincenzo De Sanctis³

¹Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Alexandria University, Alexandria, Egypt.

²Department of Clinical Pathology, Faculty of Medicine, Alexandria University, Alexandria, Egypt.

³Pediatric and Adolescent Outpatient Clinic, Quisisana Hospital, Ferrara - Italy.

Summary

Premise: β -thalassemia (BTM) is prevalent in Mediterranean countries, the Middle East, Central Asia, India, Southern China, and the Far East. Individuals with thalassemia major usually present within the first two years of life with severe anemia, requiring regular red blood cell (RBC) transfusions. Patients with β -thalassemia major are subject to peroxidative tissue injury by iron overload. Glutathione S-transferase works as a potent antioxidant. The aim of this work was to study the Glutathione S-transferases M1 and T1 (GSTM1 and GSTT1) deletions in BTM major patients and determine the role of these deletions, if any, on the frequency of blood transfusion (degree of hemolysis) and iron overload.

Patients and methods: The study was carried out on 65 Egyptian children with BTM major attending the Hematology Clinic of Alexandria University Children's Hospital (Group I). Thirty healthy age and sex matched children served as controls to compare the frequency of GST deletions (Group II). GSTM1 and GSTT1 genotypes were determined by a modified multiplex PCR approach.

Results: Egyptian children with BTM major showed significantly higher frequency of GSTM1 and GSTT1 null genotype ($p < 0.001$) when compared to controls. Serum ferritin level was significantly higher in patients having GST gene deletions. Patients with BTM major having GSTT1 null genotype, had significantly increased requirement of packed transfusion and higher serum ferritin concentration than those without the null genotype.

Conclusion: In Egyptian children and adolescents with BTM major GST deletion appears to increase RBC destruction with increased requirement for RBC transfusion and consequently increases iron overload evidenced by higher serum ferritin concentration.

Key words: β -thalassemia, glutathione S-transferases, iron overload, serum ferritin.

Introduction

β -thalassemias are a group of hereditary blood disorders characterized by abnormal synthesis of the beta chains of hemoglobin resulting in variable phenotypes ranging from severe anemia to clinically asymptomatic individuals (1). The reduced amount (β +) or absence (β 0) of beta globin chains result in a relative excess of unbound alpha globin chains that precipitate in erythroid precursors in the bone marrow, leading to their prema-

ture death and hence to ineffective erythropoiesis. The degree of globin chain reduction is determined by the nature of the mutation at the beta globin gene located on chromosome 11 (2-4).

β -thalassemia is prevalent in Mediterranean countries, the Middle East, Central Asia, India, Southern China, and the Far East as well as countries along the north coast of Africa and in South America. (3) Individuals with thalassemia major, require regular

red blood cell (RBC) transfusions (1). The goals of transfusion therapy are the correction of anemia, the suppression of erythropoiesis and inhibition of gastrointestinal iron absorption, which occurs in non transfused patients as a consequence of increased, although ineffective erythropoiesis. Several different transfusion regimens have been proposed over the years, but the most widely accepted aims at a pre-transfusion Hb level of 9 to 9.5 g/dl and a post-transfusion level of 13 to 14 g/dl. With proper chelation of iron, this prevents to a great extent growth impairment, organ damage and bone deformities, allowing normal activity and quality of life (5).

Unfortunately, patients maintained on a regular transfusion regimen, especially those with inadequate iron chelation, progressively develop clinical manifestations of iron overload including hepatic, cardiac and endocrine dysfunctions (growth impairment, hypogonadism, hypothyroidism diabetes mellitus, and hypoparathyroidism) (6).

Serum ferritin is used routinely to assess iron status of these patients and has been found to correlate with body iron stores (6). Excess unbound iron can destroy parenchymal tissues through peroxidation of the mitochondria, microsomes, Golgi apparatus, DNA and RNA (5, 6).

Glutathione S-transferase works as antioxidant that catalyzes the conjugation of reduced glutathione through sulphhydryl group to electrophilic centres (7). Deficiency of Glutathione S-transferases M1 and T1 (GSTM1 and GSTT1) enzymes activity is caused by the inherited homozygous absence of the GSTM1 or GSTT1 gene, respectively (i.e., GSTM1 null or GSTT1 null genotype). Mutation in the gene is known to cause oxidative damage (7). It has been observed that GSTM1 which is the member of glutathione S-transferase family plays an important role in detoxification of metabolites of xenobiotics involved in cancer. This activity is responsible for detoxification of compounds like lipid peroxides (8).

More than 30 years ago decreased levels of red cell reduced glutathione (GSH) and increased sensitivity of GSH to oxidation were found to play an important role in sensitivity to drug-induced hemolytic anemia. This finding focused attention on the importance of the reduction, oxidation, and subsequently, the synthesis of GSH in the red cell (9).

Associations of GSTM1 and/or GSTT1 null genotypes with aplastic anemia (10) and Fanconi anemia have been reported (11). Erythrocyte glutathione-S-transferase (GST) deficiency has been reported as a cause of hemolytic anemia. The prevalence of GSTM1 and GSTT1 genotypes and gene deletion and its possible effects on the severity of hemolysis and degree of iron overload has not been studied in patients with BTM major patients (12).

The aim of the work was to study the Glutathione S-transferases M1 and T1 (GSTM1 and GSTT1) deletions in Egyptian children with BMT major and investigate any possible role of any deletion on the degree of hemolysis and iron overload.

Patients and methods

The study included sixty five Egyptian children proved to have BTM major via Hb electrophoresis collected randomly from the attendants of the Hematology clinic of Alexandria University Children Hospital (Group I).

A control group consisted of thirty age and gender matched healthy Egyptian children (Group II) to compare the frequency of GST deletions.

Informed consent was obtained from the parents of both patients and controls before the beginning of the study. The study was approved by the Ethics Committee of the *Faculty of Medicine, Alexandria University, Egypt*.

In all children to following data were obtained:

1. Full history taking and complete clinical examination
2. Laboratory investigations including complete blood count and measurement of serum iron and ferritin level by ELISA (13, 14)
3. Assessment of GSTM1 and GSTT1 polymorphisms by a modified multiplex PCR approach briefly. All PCR reagents were supplied from Fermentas EU including the primers. Genomic DNA was extracted from EDTA whole blood samples by column method using a DNA extraction kit (Gene JET™ Genomic DNA Purification. Detection of glutathione s-transferases (GSTs) (T1 and M1) gene polymorphism was done by multiplex Polymerase Chain Reaction (PCR) technique using the following primers for GSTT1:- F 5'-TTC CTT ACT GGT CCT CAC ATC TC-3'. R 5'-TCA CCG GAT CAT GGC CAG CA- 3'. For GSTM1: F 5'-GAA CTC CCT GAA AAG CTA AAG C-3'. - R 5'-GTT GGG CTC AAA TAT ACG GTG G-3'. The β -globin gene primer pairs as housekeeping gene were: -F 5'-CAA CTT CAT CCA CGT TCA CC-3'-R 5'-GAA GAG CCA AGG ACA GGT AC-3'. In total volume 25 μ l the reaction was incubated at 94°C for 4 min and subjected to 35 cycles of 94°C for 60 s, 55°C for 60 s and 72°C for 60 s, then a final 72°C-extension for 10 min. Next, PCR aliquots were electrophoresed on 2% agarose gels and were stained with ethidium bromide. The internal standard fragment of β -globin was 268-bp in length, whereas the amplified gene products of GSTM1 and GSTT1 were 219 bp and 480 bp, respectively (15).

Statistical analysis

The Statistical analysis was carried out using the statistical Package for the Social Sciences version 15.0 (Leads Technology).

ANOVA test was used followed by Postoch comparison test of Bonferroni.

Linear regression equation was used to study correlations between the analyzed variables.

P value below 0.05 was considered as significant.





Results

Patients with BTM major (Group I) (Table 1) had hepatosplenomegaly, thalassemic features and clinically apparent jaundice and showed significant increase in the frequency of the GSTM1 as well as GSTT1 null genotypes (p : 0.001) compared to normal controls (Table 2).

Table 1.

Distribution of group I and group II according to their age and sex.

Group I			Group II		
Age (years) - Range 5.5 -15			Age (years) - Range 5 -14		
Mean $\pm$ SD			Mean $\pm$ SD		
11.2 $\pm$ 5.4			11.1 $\pm$ 6.25		
Male	41	(63.1 %)	Male	18	(60 %)
Female	24	(36.9 %)	Female	12	(40 %)
Total	65	(100 %)	Total	30	(100)

Table 2.

Frequency of glutathione S-transferase deletions in thalassemia major patients and controls.

Genotype	Group I no = 65	Group II no = 30	p value
Normal genotype	38 (58.5%)	28 (93.4%)	< 0.001
GSTM1 null	15 (23.1%)	1 (3.3 %)	< 0.001*
GSTT1 null	10 (15.4%)	1 (3.3 %)	< 0.001*
GST1/GSTM1 null	2 (3.0%)	0 (0%)	

χ^2 test * P : < 0.05

Table 3.

Serum ferritin levels in thalassemic patients with different GST genotypes.

GST Genotype	Age(years) mean $\pm$ SD	Serum ferritin (μ g/L) mean $\pm$ SD	p-value
Normal genotype	13 $\pm$ 2.8	167.7 $\pm$ 18	0.13
GSTM1 null	7.8 $\pm$ 3.2	789 $\pm$ 92.2	0.11
GSTT1 null	10 $\pm$ 2.8	988 $\pm$ 99	0.0001
GSTM1/GSTT1 null	10 $\pm$ 2.1	3081 $\pm$ 91	0.12

Table 4.

Relation between the number of transfusions and serum ferritin level in patients with different GST genotypes.

GST Genotype	No of transfusion		Serum ferritin (μ g/L) mean $\pm$ SD	p-value
	≥ 4 times/mo	<4 times/mo		
Normal genotype	3 (7.9%)	35 (92.1%)	167.7 $\pm$ 18	0.54
GSTM1 null	8 (53.3%)	7 (46.7%)	789 $\pm$ 92.2	0.32
GSTT1 null	8 (80%)	2 (20%)	988 $\pm$ 99	< 0.0001
GSTM1/GSTT1 null	1 (50%)	1 (50%)	3081 $\pm$ 91	0.14

Fifteen patients with BTM major (23.1%) had GSTM1 null genotype versus one child in the healthy group. Also 10 BTM patients (15.4%) had GSTT1 null genotype and only two had GST1/GSTM1 null. Serum ferritin level was significantly higher in older children with GSTT1 null genotype (p : 0.001) compared to other thalassemic patients without the null genotype. Patients who had null genotype for both the alleles, i.e., GSTT1/GSTM1 had the highest ferritin levels (n = 3) (Table 3).

Patients with GSTT1 genotype (80%) required more frequent packed transfusion (> 4 times per month) and had higher serum ferritin level (p : < 0.0001) compared to those without the deletion (Table 4).

Discussion

Iron overload and oxidative stress are main pathophysiological features of BTM major patients. The excess unpaired β -haemoglobin chains denature and autoxidise, contributing to increased oxidants, ineffective erythropoiesis, haemolysis and shortened erythrocyte survival. The accumulation of excess alpha chains and iron overload results in the generation of reactive lethal oxygen species and causes oxidative injury to vital organs including liver, heart, and endocrine glands (16).

Glutathione S-transferases (GSTs) constitute multifunctional enzymes that detoxify reactive electrophiles and products of oxidative stress (17). Glutathione S-transferase genes (GSTT1 and GSTM1) are well known detoxification agents, and any mutation in the gene is known to cause oxidative damage. Deficiency in the activity of GSTM1 and GSTT1 enzymes is caused by the inherited homozygous absence of the GSTM1 or GSTT1 gene, respectively (i.e., GSTM1 null or GSTT1 null genotype). In our study the frequencies of GSTM1, GSTT1 deletion in BTM major were significantly higher (p : < 0.001) compared to controls. These findings coincided with *Sharma et al.* data (18) who found high prevalence of GSTT1 null deletion and GSTT1/M1 null deletion in BTM major patients compared to controls.

Sanjay et al. (19) and *Brittenham et al.* (14) verified that patients with sickle cell disease (SCD) had a higher mean frequency of GST deletions compared to controls and suggested that GSTM1 enzyme variations may be associated with increased morbidity related to BTM.

Dirksen et al. (10) observed higher incidence of GSTT1 deletion in patients with aplastic anemia compared to controls; however, they didn't study GSTT1/ GSTM1 null genotype. *Davies et al.* (11) showed increased frequency of GST gene deletions in patients of Fanconi anemia. In our study thalassemic children with GSTT1 null genotype

pe required higher frequency of packed cell transfusion (denoting faster hemolysis) ($p < 0.05$) and had higher serum ferritin level ($p < 0.0001$) compared to other patients. In support of our results, *Sharma et al.* (18) found that patients with GSTT1/GSTM1 had significantly higher levels of serum iron ($p: 0.007$) and serum ferritin concentrations ($p: 0.001$) than patients with normal genotype for GST deletions. Higher requirement of blood transfusions in our thalassemic patients with GSTT1 gene deletions pointed out to a negative effect of this deletion on the RBC life span and may explain in part their higher serum ferritin levels. The clinical significance of GST deletions appears to involve not only the high requirement for blood transfusion and consequently high iron overload but may adversely affect other organs due to defective anti-oxidative activity. *Wu et al.* (20) and *Origa et al.* (21), demonstrated that genetic variations of the GSTM1 enzyme are associated with cardiac iron deposition and higher ferritin levels in patients with beta-thalassemia major. In patients with SCD, *Brittenham et al.* (14) did not find significant association between GST gene deletions and changes in serum ferritin level or frequency of blood transfusion. Defective anti-oxidative activity in patients with BTM may actively contribute to the hypercoagulable state, increased tissue injury, increased lipid peroxidation and inducing a state of chronic vascular instability that actively contribute to the pathophysiology of thalassemia complications. These possible pathological mechanisms due to exaggerated oxidative injury in thalassemic patients with GST gene deletion are summarized in (Figure 1) (22-30).

In conclusion, Egyptian patients with BTM had higher frequency of GST gene deletions compared to normal children. Patient with GSTT1 null genotype had significantly higher requirements of packed blood transfusion and serum ferritin concentrations compared to those with normal GST genotype. Decreased anti-oxidative functions in patients with GST gene deletions potentially increase the risk for thalassemia complications through different mechanisms.

References

1. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 5:11.
2. Borgna-Pignatti C, Galanello R. Thalassemias and related disorders: quantitative disorders of hemoglobin synthesis. In *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11th Edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2004; 42:1319-65.
3. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, et al. Survival and complications in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1054:40-7.
4. Vichinsky EP. Changing patterns of thalassemia worldwide. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1054:18-24.
5. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, et al. Thalassemia Clinical Research Network. Complications of beta-thalassemia major in North America. *Blood*, 2004; 104:34-9.
6. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004; 89:1187-93.

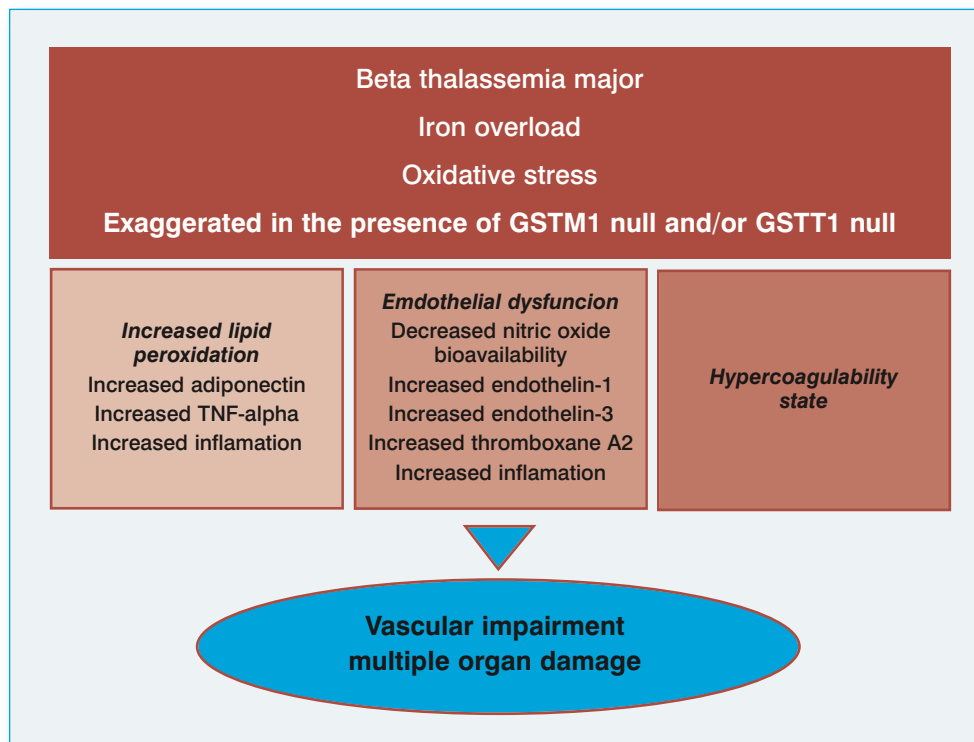


Figure 1.

Summary of possible pathological mechanisms due to exaggerated oxidative injury in thalassemic patients with GSTM1 and/or GSTT1 null genotype.





7. David LE, Theo KB. Concise review of the glutathione S-transferases and their significance to toxicology. *Toxicol Sci.* 1999; 49:156-64.
8. Dizdaroglu M, Jaruga P, Birincioğlu M, et al. Free radical-induced damage to DNA: mechanisms and measurement. *Free Radic Biol Med.* 2002; 32:1102-15.
9. Larsson A, Onnenius S, Holmgren A, Mannervik B (Eds). *Functions of Glutathione. Biochemical, Physiological, Toxicological and Clinical Aspects.* New York, Raven, 1983.
10. Dirksen U, Moghadam KA, Mambetova C, et al. Glutathione S-transferase theta 1 gene (GSTT1) null genotype is associated with an increased risk for acquired aplastic anemia in children. *Pediatr Res.* 2004; 55:466-71.
11. Davies SM, Radloff GA, DeFor TE, et al. GST genotype may modify clinical phenotype in patients with Fanconi anaemia. *Br J Haematol.* 2005; 131:118-22.
12. Beutler E, Dunning D, Dabe IB, et al. Erythrocyte glutathione S-transferase deficiency and hemolytic anemia. *Blood.* 1988; 72:73-7.
13. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med.* 2000; 343:327-31.
14. Brittenham GM, Cohen AR, McLaren CE, et al. Hepatic iron stores and plasma ferritin concentration in patients with sickle cell anemia and thalassemia major. *Am J Hematol.* 1993; 42:81-5.
15. Mannervik B, Awasthi YC, Board PG, et al. Nomenclature for human glutathione transferase. *Biochem J.* 1992; 282:305-6.
16. Giardine B, van Baal S, Kaimakis P, et al. HbVar database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations: 2007 update. *Hum Mutat.* 2007; 28:206-09.
17. Taspinar M, Aydos SE, Comez O, et al. CYP1A1, GST gene polymorphisms and risk of chronic myeloid leukemia. *Swiss Med Wkly.* 2008; 138:12-7.
18. Sharma V, Kumar B, Saxena R. Glutathione S-transferase gene deletions and their effect on iron status in HbE/thalassemia patients. *Ann Hematol.* 2010; 89:411-14.
19. Sanjay P, Mani MR, Sweta P, et al. Prevalence of glutathione S-transferase gene deletions and their effect on sickle cell patients. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2012; 34:100-2.
20. Wu KH, Chang JG, Ho YJ, et al. Glutathione S-transferase M1 gene polymorphisms are associated with cardiac iron deposition in patients with beta-thalassemia major. *Hemoglobin.* 2006; 30:251-6.
21. Origa R, Satta S, Matta G, et al. Glutathione S-transferase gene polymorphism and cardiac iron overload in thalassaemia major. *Br J Haematol.* 2008; 142:143-5.
22. Logothetis J, Constantoulakis M, Economidou J et al. Thalassemia major: A survey of 138 cases with emphasis on neurological and muscular aspects. *Neurology.* 1972; 22:294-304.
23. Borgna Pignatti C, Camelli V, Caruso V, et al. Thromboembolic events in beta thalassemia major: an Italian multicenter study. *Acta Haematol.* 1998; 99:76-9.
24. Walter PB, Fung EB, Killilea DW, et al. Oxidative stress and inflammation in iron-overloaded patients with -thalassaemia or sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2006; 135: 254-63.
25. Chailasos N, Challa A, Hatzimichael E, et al. Serum Adipocytokine and Vascular Inflammation Marker Levels in Beta-Thalassaemia Major Patients. *Acta Haematol.* 2010; 124:191-96.
26. Tong PC, Ng MC, Ho CS, So WY, et al. C-reactive protein and insulin resistance in subjects with thalassemia minor and a family history of diabetes. *Diabet Care.* 2002; 25:1480-81.
27. Chaidos A1, Makis A, Hatzimichael E, et al. Treatment of beta-thalassemia patients with recombinant human erythropoietin: effect on transfusion requirements and soluble adhesion molecules. *Acta Haematol.* 2004; 111:189-95.
28. Viprakasit V, Kankirawatana S, Akarasereenont P, et al. Baseline levels of plasma endothelin -1 and changes during transfusion in thalassemic patients. *Am J Hematol.* 2002; 70:260-62.
29. El-Hady SB, Farahat MH, Atfy M, et al. Nitric oxide metabolites and arginase I levels in -thalassemic patients: an Egyptian study. *Ann Hematol.* 2012; 91:1193-200.
30. Eldor A, Lellouche F, Goldfarb A, et al. J. In vivo platelet activation in beta-thalassemia major reflected by increased platelet-thromboxane urinary metabolites. *Blood.* 1991; 77:1749-53.

Correspondence:

Ashraf T. Soliman, MD, PhD, FRCP

Professor of Pediatrics and Endocrinology

Alexandria Universality Children's Hospital, Alexandria, Egypt

E-mail: ATSOLIMAN@yahoo.com



Endo-Thal

International Network of Clinicians for Endocrinopathies
in Thalassemia and Adolescence Medicine (ICET-A)



Credibility of HbA1c in diagnosis and management of disturbances of glucose and diabetes in transfused patients with thalassemia

Christos Kattamis¹, Polyxeni Delaporta², Maria Dracopoulou¹, George Paleologos², George P. Chrousos¹, Ioannis Papassotiriou², Antonios Kattamis¹

¹ First Department of Pediatrics, Athens University Medical School, Aghia Sophia Children's Hospital, Athens, Greece

² Department of Clinical Biochemistry, Aghia Sophia Children's Hospital, Athens, Greece

Abstract

Background: HbA1c levels are considered essential in the management of diabetes. Their credibility had been questioned in hemoglobinopathies and especially for thalassemia and sickle cell disease.

Objectives: The main objectives of this study were to evaluate the credibility of Hb A1c in following disturbances of glucose metabolism and monitoring management of diabetes in regularly transfused patients with thalassemia major.

Research Design: 34 patients with thalassemia major, with a mean pre-transfusion Hb of 10g/dl, 17 with normal glucose tolerance (NGT) and 17 with diabetic and impaired tolerance (IGT), were studied. Hb A1c was assessed on a transfusion day on two blood samples, one prior (Pre-Tx) one post (Post-Tx) transfusion, and another prior to the consecutive transfusion within two weeks (Pre-Tx2).

Results: Data were evaluated separately in the two groups. In patients with NGT, Hb A1c ranged from 5.6-6.9% (mean $6.5 \pm 0.3\%$) and in patients with diabetes, from 6.5-9.8% (mean $7.8 \pm 1.1\%$). All five patients with diabetes with A1c < 7.0% had normal fasting plasma glucose < 100mg/dl, indicating efficient control of diabetes. After transfusion (Post-Tx), Hb A1c levels decreased significantly in both groups ($p < 0.001$), while the (Pre-Tx2) assessment of Hb A1c showed a trend to increase to the initial Pre-Tx levels in both groups. The increasing trend of Hb A1c is attributed to the influence of the average glucose concentration on transfused erythrocytes.

Conclusions: The results support the reliability of Hb A1c assessment to follow and monitor treatment of glucose disturbances in regularly transfused patients with thalassemia major. Further studies are indicated for precise identification of the range of Hb A1c levels in transfused patients with thalassemia with normal glucose tolerance, as well as the period covered by Hb A1c estimation. The period is assumed to be short considering the short life span of storage red cells.

Key words: transfusion-dependent thalassemia, diabetes, glucose disturbances, Hb A1c.

Endo-Thal

Editor-in-Chief

Vincenzo De Sanctis Pediatric and Adolescent Outpatient Clinic, Quisisana Hospital, Ferrara (Italy)
Email: vdesanctis@libero.it

Associate Editor

Ashraf T Soliman Department of Pediatrics, Division of Endocrinology, Hamad General Hospital, Doha (Qatar)
Email: atsoliman@yahoo.com

Editorial Board

Iva Stoeva (Bulgaria), Michael Angastiniotis (Cyprus), Nicos Skordis (Cyprus), Mohamed El Kholy (Egypt), Heba Elsedfy (Egypt), Christos Kattamis (Greece), Praveen Sobti (India), Mehran Karimi (Iran), Maria Concetta Galati (Italy), Antonino Mangiagli (Italy), Giuseppe Raiola (Italy), Hala Al Rimawi (Jordan), Mohd Abdel Daem Mohd Yassin (Qatar), Ahmed El Awwa (Qatar), Yurdanur Kilinc (Turkey), Duran Canatan (Turkey), Bernadette Fiscina (USA)

Introduction

Assessment of glycated hemoglobin (Hb A1c) was introduced into clinical use in 1980 and subsequently it became a cornerstone in the diagnosis and monitoring of patients with diabetes (1-4). Hb A1c is synthesized by binding the free amine group of glucose molecule to beta globin chain, through a two-step reaction: in the first, the reversible step, a bond between free aldehyde group of glucose and amine protein is formed. Subsequently an intra-molecular rearrangement follows, which results in formation of a stable ketoamine molecule.

The levels of Hb A1c reflect the average plasma glucose concentration over the lifespan of erythrocytes which in normal individuals survive up to 120 days (5).

At any given time a blood sample contains red cells of varying ages and with different degree of exposure to hyperglycemia. Blood glucose levels from the preceding 30 days contribute approximately 50% to Hb A1c whereas those from the period of 90-120 days earlier, approximately 10% (6).

Recent studies demonstrated that assessments of Hb A1c are almost equal in sensitivity and specificity to fasting and 2 hours plasma glucose measurements as predictors of the complications of retinopathy, neuropathy and nephropathy, provided that for Hb A1c measurements stringent quality assurance tests and standardization criteria are implemented (1, 7). Hb A1c can be assessed at any time of the day without fasting preparation. However, a number of conditions influence its accuracy and credibility: basically, those with reduced red cell lifespans, as the acute and chronic hemolytic anemias; those with considerable reduction or absence of synthesis of Hb A, as the homozygous β -thalassemias; and conditions with substitution of Hb A by an abnormal hemoglobin, such as patients with heterozygous or homozygous sickle cell disease, and the abnormal hemoglobins C, D, E and others (8).

The credibility of assessment of Hb A1c for monitoring the management of diabetes in patients with hemoglobinopathies and particularly for transfused patients with thalassemia major has been questioned (1, 8, 9).

These patients are at high risk to develop diabetes during adolescence and early adulthood. The prevalence of diabetes among adolescents and young adults with thalassemia major varies between 14 and 24% (10).

Considering the hemoglobin composition and the functional and lifespan peculiarities of transfused erythrocytes, the prevailing assumption of reliability of HbA1c estimation has been cast into doubt for this group of patients.

In regularly transfused patients with thalassemia major, a blood sample is a mixture of blood from 2-6 donors; it has a normal hemoglobin composition, of 95% Hb A and less than 5% Hb F in the majority of patients.

In addition, transfused stored erythrocytes have considerable functional and metabolic differences and their life span is extremely short, not exceeding 40 days.

To our knowledge, the changes in Hb A1c in regularly transfused patients with thalassemia and their relation to the disturbances of glucose metabolism (which are common and result from specific pathophysiology), have not been extensively studied.

This study was designed with the main objective to evaluate the credibility of Hb A1c assessment, by exploring the changes of HbA1c in relation to disturbances of glucose metabolism in 34 frequently transfused patients with thalassemia major.

Patients

Of patients with thalassemia major, we selected 17 with normal glucose tolerance and 17 with diabetes and impaired glucose tolerance who maintained a mean pre-transfusion Hb level of 10 g/dl. The selection of the 34 patients with thalassemia major was based on the following criteria:

- i) Precise characterization of clinical and hematological phenotypes, as well the genotype, of β -thalassemia.
- ii) Baseline evaluation of clinical and laboratory findings of the disease and its complications, supplemented by glucose metabolism status, based on oral glucose tolerance test (OGTT).
- iii) Adequate compliance with a regular transfusion schedule.
- iv) Written informed consent.

To minimize discomfort, the study was designed to follow the transfusion schedule of our Unit. Blood samples were collected only on transfusion days.

The trial started on a transfusion day with a collection of one blood sample prior to transfusion

(Pre-Tx) and another one hour after transfusion (Post-Tx). On the following transfusion day, two weeks later, the same process was repeated.

Methods

For the evaluation of the clinical status of the patients a series of laboratory investigations were performed, using appropriate methods applied in our Unit for diagnosis and treatment of thalassemia and its complications.

Blood chemistry included:

- i) Determination of fasting glucose and fructosamine levels using the Siemens Advia 1800 Clinical Chemistry System (Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, NY, USA).
- ii) Insulin levels assessment with an electrochemiluminescence immunoassay on the Roche ELECSYS 2010 immunoassay analyzer (Roche Basel, CH).
- iii) Whole blood Hb A1c and Hb F levels were measured with cation exchange HPLC (HA8121 HPLC system, Arkray Inc, Kyoto, Japan).
- iv) Oral glucose tolerance test (OGTT) was performed according to WHO recommendations (11).

According to plasma glucose concentration in mmol/l or mg/dl, patients were classified into three groups:

Group I: Normal glucose tolerance (NGT): fasting plasma glucose (FPG): < 6.1 mmol/L (< 110 mg/dl) or 2hPG < 7.8 mmol/L (< 140 mg/dl).

Group II: Impaired glucose tolerance (IGT): FPG > 6.1 - < 7.0 mmol/L (> 110 - < 126 mg/dl) or 2h PG > 7.8 - < 11.1 mmol/L (> 140- < 200 mg/dl).

Group III: Diabetes Mellitus: FPG > 7.0 mmol/L (> 126 mg/dl) or 2h PG ≥ 11.1 mmol/L (≥ 200 mg/dl).

Statistical analyses

Data are presented as mean ± SD, and the level of statistical significance was considered at $p < 0.05$. All the statistical procedures were performed using the STATGRAFICS PLUS version 5.1 for Windows program (Graphic Software System).

We used the standardized skewness and standardized kurtosis, to determine whether the sam-

ple came from a normal distribution. Values of these statistics outside the range of -2 to +2 indicate significant deviations from normality, which would tend to invalidate many of the statistical procedures normally applied to this data. These values integrated automatically from the program indicated the need for transformation in either log, reciprocal or square root values and consequent transformations were then used to allow correlations between parameters.

Results

Classification of patients

Thirty four patients with thalassemia major on regular transfusion treatment participated in the study. For glucose metabolism status, they were classified into three major groups according to WHO criteria: Group I: 17 with normal glucose tolerance (NGT); Group II: 3 with impaired glucose tolerance (IGT); and Group III: 14 with diabetes. According to pre-transfusion levels of Hb F, the groups were further subdivided into three subgroups; a) with Hb F < 5%; b) Hb F 5-10% and c) Hb F > 10-20%.

The majority of patients 24/34 (70%) had pre-transfusion Hb F levels < 5%, indicating an efficient suppression of bone marrow dyserythropoietic hyperactivity. Five patients with Hb F levels between 10-20% had genotypes which induce γ chain synthesis (Table 1).

Pre-transfusion (Pre-Tx) Hb A1c levels

The results of Hb A1c assessment prior to transfusion in 34 patients with homozygous β -tha-

Table 1.

Classification of 34 transfusion dependent patients with thalassemia major on the basis of OGTT and pre-transfusion concentration of HbF %.

Groups (OGTT)*	Subgroups based on Hb F (%)		
	Hb F < 5%	Hb F ≥ 5-10%	Hb F ≥ 10%
I. Normal (n = 17)	12	3	2
II. Impaired (n = 3)	2	-	1
III. Diabetic (n = 14)	10	2	2
Total patients (n = 34)	24	5	5

* Oral Glucose Tolerance Test evaluated at baseline for patients with Normal Glucose Tolerance and on diagnosis, for patients with diabetes and Impaired Glucose Tolerance.

lassemia major, regularly transfused, are shown in Figure 1. The distribution of Hb A1c levels is illustrated separately for patients with NGT and for those with diabetes and IGT.

In the whole series the levels of Hb A1c varied from 5.6-9.8%, with significant differences between patients with NGT versus those with impaired tolerance and especially those with diabetes (Table 2).

In patients with NGT, Hb A1c levels ranged from 5.6-6.9% (mean 6.5 and SD $\pm$ 0.3%) compared to 6.5-9.8% (mean 7.8 and SD $\pm$ 1.1%) in patients with diabetes. In patients with Hb F between 5-20%, the distribution of Hb A1c levels were within the range of patients with low Hb F (Figure 1). The results demonstrated an overlapping of the higher Hb A1c levels of patients with NGT to the lower levels of patients with diabetes on treatment with insulin. Analysis of the relation of fasting plasma glucose to Hb A1c levels in patients with diabetes showed a highly significant positive relation. All five patients with low Hb A1c (< 7.0%), the three with IGT, had normal FPG, (< 100 mg/dl), indicating an efficient control of diabetes (Figure 2).

The summarized data of Table 2 showed, that in addition to significantly higher Hb A1c levels, patients with glucose disturbances were also significantly older than patients with NGT. There were no differences in regard to Pre-Tx hemoglo-

Figure 1.

Distribution of pre-transfusion Hb A1c levels in two groups of thalassemia patients, one with normal glucose tolerance (17 pts) and another with diabetes and impaired tolerance (17 pts).

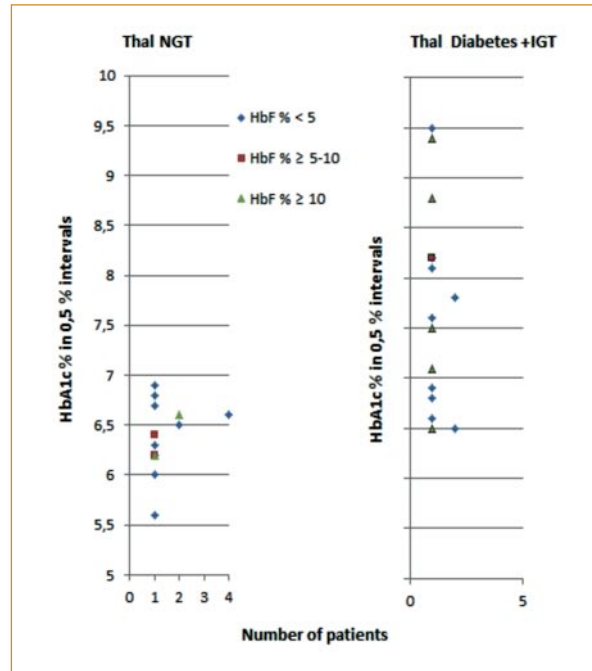


Figure 2.

Relation of Hb A1c levels to fasting plasma glucose in thalassemia patients with diabetes and impaired glucose tolerance.

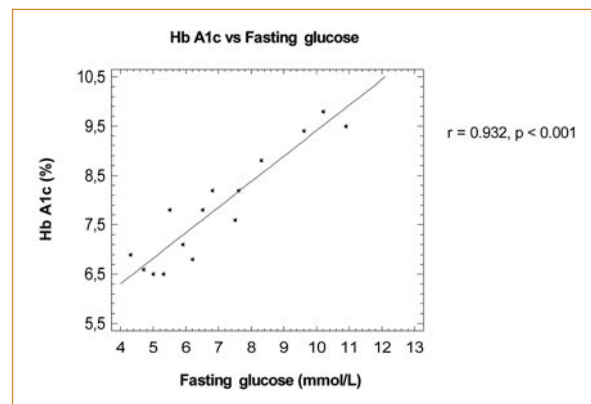


Table 2.

Relevant data of 34 patients with thalassemia major classified, in two groups, based on glucose metabolism status. Group A: with NGT; Group B: with IGT and diabetes. (Values expressed as mean $\pm$ SD, range in parenthesis).

	Group A (n = 17)	Group B (n = 17)	Difference (p)
Age	14.9 $\pm$ 13.0 (3.0-39.0)	40.6 $\pm$ 6.6 (31.0-55.0)	< 0.001
Pre-Tx Hb (g/dL)	10.1 $\pm$ 0.7 (8.6-11.8)	10.0 $\pm$ 0.8 (8.3-11.6)	NS
Pre-Tx HbF (%)	3.6 $\pm$ 3.6 (0.3-12.9)	6.0 $\pm$ 6.3 (0.3-20.0)	NS
Pre-Tx HbA1c (%)	6.5 $\pm$ 0.3 (5.6-6.9)	7.8 $\pm$ 1.1 (6.5-9.8)	< 0.001
Post-Tx HbA1c (%)	6.3 $\pm$ 0.2 (6.0-6.6)	7.3 $\pm$ 0.8 (6.1-8.7)	< 0.001

Statistical Analysis : NS = non-significant.

Group A: HbA1c pre vs post transfusion p < 0.001, pair-observation t-test.

Group B: HbA1c pre vs post transfusion p < 0.001, pair-observation t-test.

bin levels (mean 10.0 vs 10.1 g/dl), and HbF (mean 6.0% vs 3.6%).

Impact of transfusion on Hb A1c levels

To study the impact of transfusion on Hb A1c, Hb A1c levels were assessed prior and one hour after

Table 3.

Serial assessment of Hb A1c on Pre-Tx, Post-Tx and Pre-Tx2* in 14 thalassemia patients with diabetes and IGT and 11 with normal glucose tolerance.

	GROUPS					
	Diabetes			Normal glucose tolerance		
	Hb A1c (%)					
	Pre-Tx	Post- Tx	Pre-Tx2	Pre-Tx	Post- Tx	Pre-Tx2
	6.6	6.4	6.6	6.4	6.2	6.1
	9.5	8.3	9.5	6.5	6.2	6.6
	8.8	8.1	8.8	6.6	6.4	6.7
	7.8	7.1	7.5	6.6	6.4	6.5
	7.1	6.9	7.1	6.8	6.5	6.6
	9.4	8.5	8.9	6.9	6.6	6.5
	7.8	7.3	7.7	6.0	6.0	6.4
	6.9	6.7	7.0	6.6		6.5
	8.2	7.4	8.4	6.6	6.3	6.5
	9.8	8.7	8.6	6.2	6.0	6.0
	8.2	7.5	8.0	6.6	6.5	6.7
	7.6	7.2	7.3			
	8.1	7.4	8.1			
	7.5	7	7.7			
Mean	8.09	7.46	7.94	6.52	6.31	6.46
SD	0.98	0.69	0.83	0.25	0.21	0.22
Range	6.6-9.8	6.4-8.7	6.6-9.5	6.0-6.9	6.0-6.6	6.0-6.7

Statistical Analysis

Diabetes: Pre-Tx vs PreTx2; pair observation t-test $p > 0.144$. NGT: Pre-Tx vs PreTx2; pair observation t-test $p > 0.830$

transfusion in 14 patients with NGT, 14 with diabetes and 3 with IGT.

The levels of Hb A1c were significantly reduced after transfusion in both groups. In patients with NGT, HbA1c levels reduced from 6.5 ± 0.3 to $6.3 \pm 0.2\%$ ($p < 0.001$), and in patients with diabetes and IGT from 7.8 ± 1.1 to $7.3 \pm 0.8\%$ ($p < 0.001$) (Table 2).

The reduction of pre-transfusion Hb A1c levels after transfusion, in all but one patient with NGT, indicate that Hb A1c levels in donors' erythrocytes were generally lower than those of the recipients which are older and of shorter life span.

The impact of transfusion of packed red cells on Hb A1c depended not only on donor's A1c, but also on the total volume of red cells transfused and on the recipient's Hb A1c levels. It is also clear that soon after transfusion a rearrangement of HbA1c levels occurs in the recipient's blood. Interesting were the wider variation in the reduction of Hb A1c in patients with diabetes (range 0.2-1.1; mean 0.55%) versus patients with NGT (range 0-0.4; mean 0.24%).

Post transfusion changes of Hb A1c during interval between transfusions

The influence of average glucose concentration

during the two week interval between transfusions was evaluated by the assessment and comparison of post transfusion Hb A1c levels to those of the following pre-Tx2 levels, in 14 patients with diabetes and 11 with NGT (Table 3).

During the interval period of two weeks the post transfusion levels of Hb A1c increased in all but one patient with NGT (the same patient that had no Post-Tx reduction).

As expected the variation was higher in the group with diabetes.

More precisely, in patients with NGT changes of HbA1c ranged from +0.1 to +0.4% (mean + 0.18%), while in patients with diabetes from +0.1 to +1.2% (mean +0.5%). In both groups and especially in the NGT group, the final Pre-Tx2 levels of Hb A1c returned to that of the initial Pre-Tx level for the particular patient, in nearly all patients. (The pair observation tests for Pre-Tx vs. Pre-Tx2 for the two groups of patients were not significant: $p > 0.144$ for diabetes and $p > 0.830$ for NGT).

Discussion

The credibility of Hb A1c as a gold standard for the measurement of control of diabetes in patients

with hemoglobinopathies, mainly thalassemia and sickle cell disease, has been questioned (1, 5, 8, 9). This was basically due to the abnormal hemoglobin composition of patient's red cells, which in the case of a non-transfused patient, contains minimal, if any, normal Hb A.

However in transfusion dependent patients with homozygous β -thalassemia, who are highly predisposed to diabetes, the hemoglobin composition of patients' erythrocytes are considerably modified, because of regular and frequent transfusions. As a rule, the patient's erythrocytes are a mixture of transfused red cells from 2-6 donors with a normal hemoglobin composition, with Hb A of around 95%, and Hb F of 2-3%. Storage erythrocytes have functional and metabolic differences as well as a considerably shorter life span compared to normal red cells.

Levels of Hb A1c, assessed prior to transfusion, varied significantly between the two groups of patients with thalassemia studied. In patients with NGT, Hb A1c ranged from 5.6-6.9%, (mean $6.5 \pm 0.3\%$), versus 6.5-9.8% (mean $7.8 \pm 1.1\%$) in patients with diabetes ($p < 0.001$).

Overlapping Hb A1c values between high levels of NGT patients and lower of patients with diabetes, were further evaluated on the relation of fasting plasma glucose to Hb A1c levels, in patients with impaired tolerance and diabetes.

A highly significant positive relation ($r = 0.932$, $p < 0.001$) was found; all patients with diabetes and normal fasting plasma glucose (< 6.0 mmol/L) had an Hb A1c level $< 7.0\%$, which, presumably, was the result of efficient treatment. In this small series of regularly transfused patients with thalassemia major, Hb A1c level of 7.0% , seems to be the cut off level of differentiation of patients with normal glucose metabolism to those with disturbed and basically with diabetes.

In addition, the mean Hb A1c level of 6.5% in patients with normal tolerance is higher from that of normal individuals, related probably to the metabolic and age differences of storage of transfused red cells.

The differences in the impact of transfusions on Hb A1c levels in the two groups are interesting. One hour post transfusion Hb A1c levels were considerably reduced in both groups.

The rate of reduction depends on the one hand on the volume and Hb A1c level of transfused red cells and on the other on the A1c level and the age of red cells of the recipient. In all patients

with NGT, except one, there was a mild, but statistically significant reduction of Hb A1c after transfusion, indicating that in general, HbA1c levels of transfused red cells were lower than those of the recipient.

These differences may be related to the younger age of storage transfused red cells, compared to that of the patients.

Studies on the relation of Hb A1c to the average glucose concentration during the two weeks interval between transfusions clearly showed an increase of the mean post transfusion Hb A1c, compared to the mean Hb A1c level of the following pre-transfusion (Pre-Tx2) assessment. The mean Hb A1c Post-Tx versus Pre-Tx2 increase was 6.3 vs 6.5% for patients with normal tolerance and 7.5 vs 7.9% for patients with diabetes.

These differences correspond to the influence of average glucose concentration for the last two weeks. In contrast a single Pre-Tx Hb A1c assessment corresponds to the influence of average glucose concentration for the previous period of the life span of patient's transfused red cells.

Serial pre and post transfusion assessment of Hb A1c levels in eight patients, on four to six consecutive transfusion days, for a period of 56-85 days, showed stable individual values for both Pre-Tx and Post-Tx estimations; $p > 0.998$, ANOVA repeated measures (unpublished data). These findings strongly support the credibility of Hb A1c assessment as a valuable marker to follow metabolic glucose disturbances and monitor treatment of diabetes in transfused patients with thalassemia.

Conclusions

The results of this study clearly showed that assessment of Hb A1c could be used as a reliable marker to diagnose and monitor treatment of glucose disturbances and basically diabetes, in regularly transfused patients with thalassemia major.

To this end, certain peculiarities of transfused erythrocytes, related to storage, should be considered; these are the significantly shorter life span, the normal hemoglobin composition and a number of metabolic changes which may probably be related with higher mean Hb A1c in patients with normal glucose metabolism.

References

1. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Geneva: World Health Organization; 2006.
2. International Expert Committee Report on the role of Hb A1c in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1327-1334.
3. Nathan DM, Turgeon H, Regan S. Relationship between glucated hemoglobin levels and mean glucose levels over time. *Diabetologia* 2007; 50:2239-2244.
4. Juvenile Research Foundation. Continuous Glucose Monitoring Study Group. Hemoglobin A1c and mean glucose in patients with type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34:540-544.
5. Callanger EJ, Bloomgarden ZT, Le Roith D. Review of hemoglobin A1c in the management of diabetes. *Journal of Diabetes* 2009; 1:9-17.
6. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, et al. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:1761-1767.
7. Taps RJ, Tikellie G, Wong TY, et al. Longitudinal association of glucose metabolism in retinopathy; results from the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle (Aus. Diab.) study. *Diabetes Care* 2008; 31:1349-1354.
8. Gunton JE, McElduff A. Hemoglobinopathies and Hb A1c measurement. *Diabetes Care* 2000; 23:1197-1198.
9. Smaldon A. Glycemic control and hemoglobinopathy: when A1c may not be reliable. *Diabetes Spectrum* 2008; 21:46-49.
10. Voyiatzi MG, Macklin EA, Tratchtenberg FL, et al. Differences in prevalence of growth, endocrine and vitamin D abnormalities among various thalassemia syndromes in North America. *Br J Haematology* 2009; 146:546-556.
11. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. WHO/NCD/NCS/99.2 ed. Geneva. World Health Organization, 1999.

Correspondence:

Christos Kattamis, MD

Emeritus Professor of Pediatrics,

First Department of Pediatrics, Athens University Medical School,

Aghia Sophia Children's Hospital, Athens, Greece

Tel: +30 -210 9823639 - Fax: +30-210 77955539

E-mail: kattamis@otenet.gr; ckattamis@med.uoa.gr

concentrazioni sieriche di T3. Mentre i livelli periferici di ormone tiroideo si sono mantenuti entro i valori di riferimento per i soggetti sani, si può teoricamente sviluppare un ipotiroidismo nei soggetti affetti da ipotiroidismo subclinico. Perciò, la funzione tiroidea deve essere monitorata in tutti i pazienti. Nei pazienti con ipopituitarismo e terapia sostitutiva standard, i potenziali effetti del trattamento con l'ormone della crescita sulla funzione tiroidea devono essere monitorati strettamente. In pazienti con deficit dell'ormone della crescita secondario a trattamento di patologia neoplastica, prestare particolare attenzione alla possibile insorgenza di eventuali recidive. Nei pazienti affetti da disturbi endocrini, incluso il deficit dell'ormone della crescita, si può verificare lo slittamento delle epifisi dell'anca più frequentemente che nella popolazione generale. I pazienti che zoppicano in corso di terapia con somatotropina devono essere sottoposti ad una valutazione clinica. **Iperensione endocranica benigna** In caso di cefalea grave o ricorrente, alterazione del visus, nausea e/o vomito, si consiglia di effettuare un esame oftalmoscopico per accertare l'eventuale presenza di papilledema e, nel caso in cui ciò sia confermato, si può prendere in considerazione una eventuale diagnosi di ipertensione endocranica benigna che comporterebbe l'interruzione del trattamento con somatotropina. I dati attualmente a disposizione non sono sufficienti a validare una eventuale continuazione del trattamento con l'ormone della crescita in pazienti con pregressa ipertensione endocranica. Pertanto il paziente va attentamente controllato per valutare l'insorgenza di un'eventuale sintomatologia ipertensiva. **Leucemia** In un numero ridotto di pazienti con deficit dell'ormone della crescita, alcuni dei quali trattati con somatotropina, è stata osservata leucemia. Tuttavia, non vi è evidenza di un aumento dell'incidenza di leucemia nei pazienti trattati con ormone della crescita senza fattori predisponenti. **Anticorpi** Una piccola percentuale di pazienti può sviluppare anticorpi diretti contro Omnitrope. Omnitrope ha indotto la formazione di anticorpi nell'1% circa dei pazienti. La capacità di legame di tali anticorpi è bassa e non sono stati osservati effetti sulla velocità di crescita. La ricerca degli anticorpi anti-somatropina deve essere effettuata in tutti i pazienti che inspiegabilmente non rispondono alla terapia. **Pazienti anziani** L'esperienza nei pazienti di età superiore a 80 anni è limitata. I pazienti anziani possono essere più sensibili all'azione di Omnitrope e quindi più predisposti a sviluppare reazioni avverse. **Situazioni critiche acute** Gli effetti della somatotropina sul recupero funzionale sono stati valutati in due studi controllati verso placebo condotti su 522 pazienti adulti in condizioni estremamente critiche con complicanze derivanti da operazioni chirurgiche a cuore aperto od addominali, politraumatismi accidentali o stress respiratorio acuto. La mortalità è risultata più elevata (42% contro 19%) nel gruppo di pazienti trattati con 5,3 o 8 mg/die di somatotropina rispetto ai pazienti trattati con placebo. Sulla base di queste informazioni, questi particolari pazienti non devono essere trattati con somatotropina. Non essendo disponibili informazioni riguardo alla sicurezza della terapia sostitutiva con l'ormone della crescita in pazienti in terapia intensiva, i rischi ed i benefici di un proseguimento della terapia, devono essere valutati con estrema attenzione, come per tutti i pazienti che si trovassero in situazioni cliniche critiche similari. La dose giornaliera massima raccomandata non deve essere superata (vedere paragrafo 4.2). **Popolazione pediatrica** **Sindrome di Prader-Willi** Nei pazienti affetti da PWS il trattamento deve essere sempre associato ad una dieta ipocalorica. Sono stati riportati casi di decessi associati alla terapia con ormone della crescita nei bambini con PWS che presentavano uno o più dei seguenti fattori di rischio: obesità grave (pazienti con eccesso di peso/statura del 200%), anamnesi positiva per insufficienza respiratoria o apnea notturna od infezioni respiratorie aspecifiche. I pazienti affetti da PWS e con uno o più di questi fattori di rischio possono presentare un rischio maggiore. Prima di iniziare la terapia con somatotropina i pazienti con PWS devono essere valutati per la diagnosi di una eventuale ostruzione delle vie respiratorie superiori, apnea notturna o affezioni respiratorie. In presenza di referti patologici durante la ricerca di segni di ostruzione delle vie respiratorie superiori, il bambino deve essere trattato da un otorinolaringoiatra per risolvere i disturbi respiratori prima che venga iniziata la terapia con l'ormone della crescita. L'apnea notturna deve essere diagnosticata prima di iniziare il trattamento con l'ormone della crescita con esami specifici, come la polisonnografia o l'assimetria notturna, e monitorata in caso di sospetta apnea notturna. Se durante il trattamento con somatotropina i pazienti mostrano segni di ostruzione delle vie respiratorie superiori (compresa l'insorgenza o l'aumento del russamento), si deve interrompere il trattamento, e deve essere eseguita una nuova valutazione otorinolaringologica. Tutti i pazienti con PWS devono essere studiati per valutare la possibile presenza di apnea notturna ed opportunamente controllati qualora venisse confermata. I pazienti devono essere controllati per valutare l'eventuale comparsa di segni e sintomi di infezioni respiratorie che devono essere diagnosticate quanto prima possibile per poter eseguire un trattamento aggressivo. Prima e durante il trattamento con ormone della crescita si deve controllare il peso dei pazienti con PWS. La scoliosi è comune nei pazienti con PWS. La scoliosi può progredire in qualunque bambino durante la crescita rapida. Durante il trattamento si devono monitorare i segni di scoliosi. L'esperienza di trattamenti prolungati in adulti e in pazienti con PWS è limitata. **Bambini nati piccoli per l'età gestazionale** In bambini/adolescenti di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), prima di iniziare il trattamento si devono escludere altre condizioni cliniche o situazioni che possano giustificare i disturbi della crescita. Nei bambini/adolescenti SGA si consiglia di misu-

rare l'insulina a digiuno e la glicemia prima di iniziare il trattamento e con scadenza annuale durante il trattamento. In pazienti a maggior rischio di sviluppare il diabete mellito (ad es. anamnesi familiare di diabete, obesità, insulino-resistenza, acantosi nigricans) si deve eseguire il test di tolleranza al glucosio orale (OGTT). Nel caso di diabete conclamato, l'ormone della crescita non deve essere somministrato. Nei bambini/adolescenti SGA si consiglia di misurare il livello di IGF-I prima di iniziare il trattamento e due volte all'anno durante il trattamento. Se dopo ripetute misurazioni i livelli di IGF-I superano di +2 SD i limiti di riferimento per età e stadio puberale, si deve valutare il rapporto IGF-I/IGFBP-3 per la correzione posologica. Attualmente è molto limitata l'esperienza sulla terapia di pazienti SGA vicino all'esordio puberale; pertanto è sconsigliato iniziare il trattamento in questo periodo. L'esperienza su pazienti con sindrome di Silver-Russell è limitata. Parte del guadagno staturale, ottenuto con la terapia con l'ormone della crescita nei bambini/adolescenti di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), può andar perso qualora il trattamento venga interrotto prima del raggiungimento della statura finale. **Pancreatiti nei bambini** I bambini trattati con somatotropina presentano un aumentato rischio di sviluppare pancreatiti rispetto agli adulti trattati con somatotropina. Anche se rari, è necessario prendere in considerazione la possibilità di pancreatiti nei bambini trattati con somatotropina che manifestano dolori addominali. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione** Il trattamento congiunto con glicocorticoidi può inibire l'effetto favorente la crescita dei medicinali contenenti somatotropina. Pertanto, nei pazienti trattati con glicocorticoidi, l'accrescimento deve essere monitorato con attenzione per determinare il potenziale impatto dei glicocorticoidi sulla crescita. I dati derivanti da uno studio interattivo eseguito su adulti con deficit dell'ormone della crescita, suggeriscono che la somministrazione di somatotropina può aumentare la clearance dei composti riconosciuti come metabolizzati dagli isoenzimi del citocromo P450. La clearance di composti metabolizzati dal citocromo P 450 3A4 (ad es. steroidi sessuali, corticosteroidi, anticonvulsivanti e ciclosporina) potrebbe essere particolarmente aumentata con conseguente riduzione dei loro livelli plasmatici. Al momento non si conoscono le implicazioni cliniche di questo fenomeno. Per quanto riguarda il diabete mellito e i disturbi tiroidei, vedere il paragrafo 4.4 e il paragrafo 4.2 per la terapia sostitutiva estrogenica orale. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento** **Gravidanza** I dati relativi all'uso di somatotropina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). La somatotropina non è raccomandata durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. **Allattamento** Non sono stati condotti studi clinici con medicinali contenenti somatotropina in donne che allattano. Non è noto se somatotropina sia escreta nel latte materno, ma è piuttosto improbabile che il tratto intestinale del neonato possa assorbita. Pertanto, Omnitrope deve essere somministrato con cautela a donne durante l'allattamento. **Fertilità** Non sono stati effettuati studi di fertilità con Omnitrope. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Omnitrope non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. **4.8 Effetti indesiderati** **Riassunto del profilo di sicurezza** Nei pazienti con carenza dell'ormone della crescita è caratteristico un deficit del volume extracellulare, che viene corretto rapidamente quando si inizia il trattamento con somatotropina. Nei pazienti adulti sono comuni reazioni avverse dovute alla ritenzione di liquidi, come edema periferico, rigidità muscoloscheletrica, artralgia, mialgia e parestesia. In genere, tali reazioni avverse sono da lievi a moderate, si manifestano entro i primi mesi di trattamento e regrediscono spontaneamente o con la riduzione della dose. L'incidenza di tali reazioni avverse è dose-dipendente e correlata all'età del paziente e può essere inversamente correlata all'età del paziente al momento della comparsa del deficit dell'ormone della crescita. Nei bambini, tali reazioni avverse non sono comuni. Omnitrope ha indotto la formazione di anticorpi nell'1% circa dei pazienti. La capacità di legame di tali anticorpi è risultata bassa e alla loro formazione non è stata associata alcuna variazione clinica, vedere paragrafo 4.4. **Elenco tabellare delle reazioni avverse** Durante il trattamento con Omnitrope sono state osservate e segnalate le seguenti reazioni avverse, con le seguenti frequenze di comparsa: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$). **Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)** Molto raro: leucemia* **Disturbi del sistema immunitario** Comune: formazione di anticorpi **Patologie endocrine** Raro: diabete mellito di tipo II **Patologie del sistema nervoso** Comune: negli adulti: parestesia Non comune: negli adulti: sindrome del tunnel carpale. Nei bambini: parestesia Raro: ipertensione endocranica benigna **Patologie gastrointestinali** Raro: nei bambini: pancreatite **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo** Comune: nei bambini: reazioni cutanee locali transitorie **Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo** Comune: negli adulti: rigidità alle estremità, artralgia, mialgia Non comune: nei bambini: rigidità alle estremità, artralgia, mialgia **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione** Comune: negli adulti: edema periferico Non comune: nei bambini: edema periferico **Descrizione di reazioni avverse selezionate** È stato osservato che la somatotropina riduce i livelli di cortisolo nel siero, eventualmente agendo sulle proteine di trasporto o aumentando la clearance epatica. La rilevanza clinica di questi dati potrebbe essere limitata. Tuttavia, la terapia di sostituzione corticosteroidica deve essere otti-

mizzata prima di iniziare il trattamento. Nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi rari di morte improvvisa in pazienti affetti da sindrome di Prader-Willi trattati con somatropina, ma non è stata dimostrata alcuna correlazione causale. *Casi molto rari di leucemia sono stati segnalati in bambini con deficit di ormone della crescita trattati con Omnitrope, ma l'incidenza appare simile a quella dei bambini senza deficit di ormone della crescita, vedere paragrafo 4.4. **Segnalazione delle reazioni avverse sospette** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite la Rete Nazionale di Farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/responsabili>. **4.9 Sovradosaggio** Il sovradosaggio acuto può comportare una iniziale ipoglicemia e successivamente una iperglicemia. Il sovradosaggio a lungo termine può provocare sintomi in linea con i noti effetti da eccesso di ormone della crescita.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche Categoria farmacoterapeutica: ormoni ipofisari e ipotalamici e analoghi, ormoni del lobo anteriore dell'ipofisi e analoghi, codice ATC: H01AC01. Omnitrope è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu> **Meccanismo d'azione** La somatropina è un potente ormone metabolico, molto importante per il metabolismo dei lipidi, dei carboidrati e delle proteine. Nei bambini con un deficit della secrezione endogena di ormone della crescita, la somatropina stimola la crescita lineare e aumenta la velocità di crescita. Negli adulti, come pure nei bambini, la somatropina mantiene normale la composizione dell'organismo aumentando la ritenzione dell'azoto, stimolando la crescita del muscolo scheletrico e mobilitando il grasso corporeo. Il tessuto adiposo viscerale è particolarmente sensibile alla somatropina. La somatropina non solo aumenta la lipolisi, ma riduce anche l'accumulo dei trigliceridi nei depositi di grasso corporeo. La somatropina aumenta le concentrazioni sieriche di IGF-I (fattore di crescita insulino-simile I) e di IGFBP3 (proteina di legame del fattore di crescita insulino-simile III). Inoltre sono state dimostrate le seguenti azioni. **Effetti farmacodinamici** **Metabolismo dei lipidi** La somatropina attiva i recettori del colesterolo LDL e influisce sul profilo dei lipidi sierici e delle lipoproteine. In generale si è osservato che la somministrazione di somatropina ai pazienti affetti da deficit dell'ormone della crescita riduce l'LDL nel siero e l'apolipoproteina B; si può osservare anche una riduzione del colesterolo sierico totale. **Metabolismo dei carboidrati** La somatropina aumenta i valori insulinemici mantenendo invariati quelli della glicemia a digiuno. I bambini con ipopituitarismo possono presentare episodi di ipoglicemia a digiuno che vengono annullati dalla terapia con somatropina. **Metabolismo dei liquidi e dei minerali** Il deficit dell'ormone della crescita è associato alla riduzione del plasma e dei volumi extracellulari. Entrambi aumentano rapidamente dopo il trattamento con somatropina. La somatropina induce la ritenzione di sodio, potassio e fosforo. **Metabolismo osseo** La somatropina stimola il turnover del tessuto scheletrico. La somministrazione di somatropina a lungo termine ai pazienti con deficit dell'ormone della crescita e osteopenia determina un aumento della densità minerale ossea in particolare nei siti di carico. **Capacità fisica** La forza muscolare e l'attività fisica migliorano dopo un trattamento a lungo termine con somatropina. La somatropina aumenta anche la gittata cardiaca, ma non è ancora noto il meccanismo alla base di questo fenomeno, cui potrebbe contribuire una riduzione delle resistenze vascolari periferiche. **Efficacia e sicurezza clinica** Nelle sperimentazioni cliniche su bambini/adolescenti di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), sono state somministrate dosi di 0,033 e 0,067 mg/kg di peso corporeo/die sino al raggiungimento della statura finale. In 56 pazienti che sono stati trattati senza interruzione e che hanno raggiunto (o quasi) la statura definitiva, la differenza media rispetto alla statura iniziale è stata di + 1,90 SDS (0,033 mg/kg di peso corporeo/die) e +2,19 SDS (0,067 mg/kg di peso corporeo/die). I dati di letteratura su bambini/adolescenti SGA non trattati, senza un iniziale recupero spontaneo, suggeriscono una crescita tardiva di 0,5 SDS. I dati di sicurezza a lungo termine sono ancora limitati. **5.2 Proprietà farmacocinetiche** **Assorbimento** La biodisponibilità della somatropina somministrata per via sottocutanea assomma approssimativamente all'80% sia nei soggetti sani che nei pazienti con deficit dell'ormone della crescita. Una dose sottocutanea di 5 mg di Omnitrope 10 mg/1,5 ml soluzione iniettabile somministrata a soggetti adulti sani, dà luogo a valori plasmatici di C_{max} e t_{max} pari a $74 \pm 22 \mu\text{g/l}$ e $3,9 \pm 1,2$ ore, rispettivamente. **Eliminazione** L'emivita media terminale della somatropina, dopo somministrazione endovenosa in soggetti adulti con deficit di ormone della crescita è di circa 0,4 ore. Comunque, dopo somministrazione sottocutanea di Omnitrope 10 mg/1,5 ml soluzione iniettabile, si raggiunge una emivita di 3 ore. La differenza osservata è probabilmente dovuta ad un lento assorbimento dal sito di iniezione a seguito di una somministrazione sottocutanea. **Popolazioni particolari** La biodisponibilità assoluta della somatropina sembra essere simile sia nei maschi che nelle femmine dopo somministrazione sottocutanea. Sono insufficienti o carenti le informazioni relative alla farmacocinetica della somatropina nelle popolazioni geriatrica e pediatrica, nelle diverse razze e nei pazienti con insufficienza renale, epatica o cardiaca. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** Negli studi con Omnitrope relativi alla tossicità subacuta e tollerabilità locale, non sono stati

osservati effetti clinicamente rilevanti. In altri studi con la somatropina relativi alla tossicità generale, tollerabilità locale e tossicità riproduttiva non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti. Con le somatropine, gli studi di genotossicità *in vivo* ed *in vitro* sulle mutazioni geniche e l'induzione di aberrazioni cromosomiche sono risultati negativi. È stata osservata un'aumentata fragilità cromosomica in uno studio *in vitro* su linfociti di pazienti trattati con somatropina a lungo termine e successivo all'aggiunta di un medicinale radiomimetico come la bleomicina. Il significato clinico di tale osservazione non è chiaro. In un altro studio con la somatropina, non è stato rilevato alcun aumento delle anomalie cromosomiche nei linfociti di pazienti che erano stati trattati con somatropina per lunghi periodi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti sodio fosfato dibasico eptaidrato - sodio fosfato monobasico diidrato - glicina - poloxamer 188 - fenolo - acqua per preparazioni iniettabili **6.2 Incompatibilità** In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali. **6.3 Periodo di validità** 18 mesi. **Periodo di validità dopo il primo uso** Dopo il primo uso, la cartuccia deve rimanere nella penna ed essere conservata in frigorifero (2°C - 8°C) fino ad un massimo di 28 giorni. Conservare e trasportare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Conservare nella penna originale per proteggere il medicinale dalla luce. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** **Cartuccia chiusa** Conservare e trasportare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Per le condizioni di conservazione del medicinale durante il periodo di utilizzo, vedere paragrafo 6.3. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** 1,5 ml di soluzione in una cartuccia (vetro di tipo I incolore) con stantuffo su un lato (bromobutile siliconato), un disco (bromobutile) e una capsula di chiusura (alluminio) sull'altro lato. La cartuccia in vetro è irreversibilmente incorporata in un contenitore trasparente e collegata a un meccanismo in plastica con una barra filettata a un'estremità. Confezioni da 1, 5, 10. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione** Omnitrope 10 mg/1,5 ml soluzione iniettabile è una soluzione sterile e pronta per l'uso per iniezione sottocutanea fornita in una cartuccia di vetro. Questa preparazione è intesa per un multiuso. Deve essere iniettata solo con SurePal 10, un dispositivo per iniezione specificamente realizzato per l'uso di Omnitrope 10 mg /1,5 ml soluzione iniettabile. Deve essere iniettata con aghi per penna sterili, monouso. I medici o altri operatori sanitari qualificati forniranno le istruzioni e un addestramento adeguato sull'uso corretto delle cartucce di Omnitrope e della penna ai pazienti e a coloro che li assistono. La descrizione generale del processo di ricostituzione e somministrazione è riportata di seguito. Per il caricamento della cartuccia, per l'inserimento dell'ago per iniezione e per la somministrazione, si devono seguire le istruzioni del produttore su ogni penna.

1. Lavare le mani.
 2. Se la soluzione fosse torbida o contenesse depositi non deve essere utilizzata. Il contenuto deve essere limpido e incolore.
 3. Disinfettare la membrana in gomma della cartuccia con un batuffolo di cotone disinfettante.
 4. Porre la cartuccia nell'iniettore SurePal 10 seguendo le istruzioni fornite con la penna.
 5. Disinfettare il sito d'iniezione con un tampone imbevuto di alcool.
 6. Somministrare la dose corretta per iniezione sottocutanea utilizzando un ago sterile per la penna. Rimuovere l'ago dalla penna ed eliminarlo in accordo con le normative locali.
- Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz GmbH - Biochemiestrasse 10 - A-6250 Kundl - Austria

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- EU/1/06/332/016 «10 mg/1,5 ml - soluzione iniettabile in una cartuccia - uso sottocutaneo - cartuccia (vetro) per SurePal 10 - 1,5 ml» 1 cartuccia - AIC n. 037106162/E
- EU/1/06/332/017 «10 mg/1,5 ml - soluzione iniettabile in una cartuccia - uso sottocutaneo - cartuccia (vetro) per SurePal 10 - 1,5 ml» 5 cartucce - AIC n. 037106174/E
- EU/1/06/332/018 «10 mg/1,5 ml - soluzione iniettabile in una cartuccia - uso sottocutaneo - cartuccia (vetro) per SurePal 10 - 1,5 ml» 10 cartucce - AIC n. 037106186/E

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 aprile 2006 - Data del rinnovo più recente: 12 aprile 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO 06/2014

OMNITROPE "10 mg/1,5 ml - soluzione iniettabile in una cartuccia - uso sottocutaneo - cartuccia (vetro) per SurePal 10 - 1,5 ml" 1 cartuccia - A.I.C. n. 037106162/E Classe S.S.N.: A nota 39 - Regime di Fornitura: RRL
Prezzo al pubblico: 266,54 € (non comprensivo delle riduzioni di cui alle determinazioni ALFA del 3.7.'06 e del 29.9.'06)

Realizza

il loro

potenziale

