

Al Direttore Generale
Al Direttore Sanitario
Al Direttore Amministrativo
Alla UOC Formazione

NOMINATIVO E QUALIFICA DEL RESPONSABILE SCIENTIFICO DEL PROGETTO	Dott.ssa Antonella Klain
NOMINATIVO E QUALIFICA DEL TUTOR DELL'ASPIRANTE BORSISTA (QUALORA DIVERSO DAL RESPONSABILE SCIENTIFICO DEL PROGETTO)	Dott.ssa Maria Cristina Savanelli
TITOLO DEL PROGETTO	Effetti del trattamento con rGH sulla crescita e sui parametri metabolici nel bambino nato piccolo per età gestazionale (SGA)
DESCRIZIONE DEL PROGETTO	<p>L'acronimo SGA, small for gestational age, secondo quanto definito dal Consensus Statement del 2007 (1) definisce il neonato che, alla nascita, presenta peso e/o lunghezza inferiori alle - 2 DS o al 3° percentile per la popolazione di riferimento, indicata in base al sesso, alla settimana gestazionale e all'etnia del neonato (2). Un'accurata identificazione dei soggetti SGA dipende sia da una precisa misurazione da effettuarsi al momento della nascita, mediante strumentazione adeguata, sia dall'inserimento dei dati ottenuti in appropriate curve di crescita neonatali distinte per sesso, etnia, e settimane gestazionali. Recentemente, in Italia, sono stati pubblicati i percentili di riferimento per i neonati divisi per sesso in base alle diverse età gestazionali (3) e disponibili online (www.inescharts.com).</p> <p>Fino ad alcune decine di anni fa, tale categoria non era considerata a rischio, se non nel breve termine. Oggi, invece, la letteratura scientifica è ricca di dati che indicano che i bambini nati SGA, rispetto ai nati di peso adeguato (AGA, Adequate for gestational age) presentano una probabilità maggiore di sviluppare in età adulta iposomia ed altri disordini del sistema endocrino, quali pubarca prematuro isolato nelle femmine,</p>

aumentato rischio di sviluppare tumori gonadici, distiroidismi, alterazioni dello sviluppo sessuale e della fertilità, modificazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, e malattie cardiovascolari e metaboliche, quali ipertensione arteriosa, obesità, dislipidemia, insulino-resistenza, ridotta tolleranza glucidica e diabete di tipo II, identificando il quadro della sindrome metabolica (4).

Studi epidemiologici (5-7) riportano che il 5-10% dei neonati nasce SGA; si stima che in Italia il 3-5 % della popolazione sia nata SGA. Il 90% dei nati SGA presenta un periodo di recupero staturale, "catch-up growth", e il raggiungimento di una statura all'interno del range di normalità, ossia superiore a -2 DS, che avviene, generalmente, nei primi 12 mesi di vita e si conclude intorno al 2°-3° anno nei soggetti SGA nati a termine ed entro il 4° anno nei soggetti SGA nati pretermine.

Nel restante 10% dei casi non si verifica un adeguato recupero staturale, con il rischio per questi bambini di mantenere una statura finale inferiore a -2 DS ed essere quindi adulti di bassa statura; alcuni studi riportano che nella popolazione adulta con bassa statura, circa il 20% sono soggetti nati piccoli per l'età gestazionale (8). Da qui, l'importanza del follow-up nei bambini nati SGA e delle loro curve di crescita per la predizione dell'altezza finale. La presenza o assenza del catch-up growth fisiologico entro i 2-4 anni di età, permette di stabilire abbastanza precocemente il grado di deficit della statura definitiva e l'opportunità di un intervento terapeutico. Tali soggetti hanno, infatti, la possibilità di migliorare la loro prognosi staturale sottoponendosi alla terapia con ormone della crescita (rGH). A partire dal 2014, secondo le indicazioni Italiane della nota AIFA 39, per accedere al trattamento con rGH in individui nati SGA è necessario rispondere ai seguenti criteri:

- peso alla nascita ≤ -2 DS ($<3^{\circ}$ centile) per l'età gestazionale, basato sulle tavole di Bertino

e/o

- lunghezza alla nascita -2 DS secondo le tavole di Bertino
- età al momento dell'inizio della terapia con GH uguale o superiore ai 4 anni
- statura inferiore o uguale a $-2,5$ DS e velocità di crescita inferiore al 50° centile.

L'obiettivo principale della terapia è quello di indurre il recupero accrescitivo, di normalizzare la crescita e di permettere una statura finale adeguata, conforme al range familiare.

L'efficacia della terapia con rGH sulla crescita lineare è stata dimostrata da diversi studi. Una meta-analisi di Maiorana et al. (9) riportava che l'altezza media dei soggetti analizzati era inferiore a 2DS prima di iniziare il trattamento e che la terapia con rGH determinava un guadagno medio di $+0,9$ DS rispetto ai non trattati, pari a circa 5,7 cm. I risultati migliori, in termini di promozione di risposta accrescitiva e di raggiungimento dell'altezza finale, sono ottenuti quando la terapia viene intrapresa precocemente, almeno due anni prima dell'inizio dello sviluppo puberale e preferibilmente verso i 4-6 anni di età. I bambini che intraprendono la terapia con rGH già in età puberale presentano infatti un guadagno staturale più modesto. La dose ottimale da utilizzare in questi soggetti è ancora controversa. Tuttavia, l'iniziale risposta accrescitiva sembra essere dose-dipendente con un recupero accrescitivo più rapido in bambini sottoposti a dosaggi più elevati. Chi sostiene la dose più elevata (0,067 mg/kg/die) sottolinea l'importanza di una rapida normalizzazione dell'altezza. Anche a dosi minori (0,035 mg/kg/die), più comunemente utilizzate e raccomandate in Italia, è comunque riportato un

ottimo guadagno staturale (10).

Gli effetti collaterali dovuti al trattamento non sono più frequenti nella popolazione SGA rispetto alle altre condizioni trattate con rGH, né sono stati riportati maggiori problemi in termini di safety (11).

Per quanto riguarda le sequele metaboliche, verso la fine degli anni '80 sono stati effettuati numerosi studi su soggetti adulti affetti da patologie cardiovascolari ed è emerso che esisteva un gruppo di soggetti con obesità, ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete mellito tipo II che in anamnesi presentavano basso peso alla nascita. Conseguentemente si è cercato di capire se potesse esistere una relazione inversa tra le due condizioni, ossia se i bambini SGA presentassero fattori di rischio aggiuntivi rispetto alla popolazione per queste patologie.

I meccanismi fisiopatologici dell'associazione tra vita fetale e malattie dell'adulto non sono noti. Il fenomeno, definito "programmazione fetale", ha portato alla formulazione della "teoria dell'origine fetale delle patologie dell'adulto"(12). Tale teoria, già proposta da Barker come "thrifty phenotype", stabilisce una correlazione tra minore peso alla nascita, o a 1 anno di età, e prevalenza delle modificazioni permanenti del sistema endocrino, metabolico e cardiovascolare, noti come "sindrome metabolica" (13). Secondo questa ipotesi, la malnutrizione intrauterina sarebbe il fattore scatenante per innescare nel feto una serie di meccanismi di adattamento indispensabili per la sua sopravvivenza a breve termine, ma che comportano allo stesso tempo delle modificazioni permanenti del metabolismo energetico, responsabili a lungo termine, dello sviluppo di insulino-resistenza ed alterazioni multiorgano. Sembra che si instauri a livello periferico una riduzione della sensibilità

insulinica, in modo particolare a livello del tessuto adiposo, condizionante la riduzione della glicogenesi e della lipogenesi con conseguente raggiungimento di livelli plasmatici ottimali di glucosio e acidi grassi liberi indispensabili per un corretto sviluppo del sistema nervoso e degli organi splancnici. La presenza di una ridotta sensibilità periferica all'insulina e la presenza di alterazioni a carico delle cellule endoteliali, pancreatiche e del tessuto adiposo spiegherebbe la predisposizione di questi bambini a sviluppare nell'età adulta patologie glicometaboliche. I bambini nati SGA nel corso della prima e della seconda infanzia presentano spesso scarso appetito e scarso accrescimento ponderale (14). Al contrario, una percentuale di loro dopo la seconda infanzia presenta un eccessivo accrescimento ponderale (15) e un aumentato rischio di sviluppare la sindrome metabolica, caratterizzata da insulino-resistenza, iperinsulinemia, anomalie del metabolismo glucidico, dislipidemia, ipertensione e obesità (16). L'insulino-resistenza può essere già presente ad un anno di vita (17); in età prepuberale è molto più frequente in coloro che hanno avuto un rapido aumento di peso (18). Non ci sono tuttavia evidenze che il diabete mellito di tipo 2, la ridotta tolleranza al glucosio o la dislipidemia siano più comuni nei bambini nati SGA rispetto alla normale popolazione infantile (18). Vi è un piccolo effetto sulla pressione arteriosa, principalmente sistolica, ma non un aumentato rischio di ipertensione nell'infanzia o nell'adolescenza (19). Il rischio per cardiopatia coronarica e ictus sembra aumentare nell'età adulta (20)

La terapia a lungo termine con GH non sembra effetti negativi sui livelli di glucosio e sui lipidi sierici e migliora pressione sanguigna, anche a dosaggi più elevati. Tuttavia, può determinare un incremento dei livelli di insulina, legato ad una

	<p>riduzione della sensibilità all'insulina, senza però alterare i livelli di glicemia basale ed emoglobina glicata (HbA1c) (21). E' importante sottolineare che la letteratura dimostra chiaramente che questi cambiamenti del metabolismo glucidico-insulinico sono reversibili dopo sospensione della terapia. La Consensus Conference sugli SGA afferma che la maggior parte dei bambini SGA in età prepubere trattati con rGH non sono a rischio di intolleranza glucidica (1).</p>
<p>OBIETTIVI DEL PROGETTO</p>	<p>Valutare, in bambini nati SGA che iniziano il trattamento con rGH, gli effetti di tale terapia sulla crescita e sui parametri metabolici quali composizione corporea, metabolismo glucidico e lipidico e pressione arteriosa.</p>
<p>ELENCO DELLE AZIONI/ATTIVITÀ PREVISTE</p>	<p>I bambini nati SGA verranno identificati, registrando per ciascuno di essi, i dati alla nascita: età gestazionale, ordine di genitura, peso, lunghezza e circonferenza cranica, rilevati presso i rispettivi punti nascita. I dati auxologici alla nascita, saranno valutati separatamente per sesso e ordine di genitura, in accordo con le carte INeS [61] relative a tutti i nati singoli di età gestazionale compresa tra 23 e 42 settimane.</p> <p>Tutti i bambini saranno sottoposti ad indagini atte ad escludere le più frequenti patologie responsabili di scarsa crescita come la celiachia, altre sindromi da malassorbimento, l'ipotiroidismo, infezioni o patologie croniche concomitanti,.</p> <p>In ciascun bambino nato SGA, verrà effettuata una valutazione auxologica e della composizione corporea basale, mediante rilevazione di altezza, velocità di crescita, target genetico, peso, indice di massa corporea (BMI), circonferenza vita e fianchi.</p> <p>In tutti i bambini sarà misurata la pressione arteriosa e verrà effettuata misurazione di glicemia, HbA1c, colesterolo totale, HDL-colesterolo, LDL-colesterolo, trigliceridi, su</p>

	<p>campioni di siero a digiuno, per la valutazione del metabolismo glucidico e lipidico.</p> <p>I bambini nati SGA che rispondono ai criteri per il trattamento ormonale, secondo le indicazioni Italiane della nota AIFA 39, inizieranno terapia con rGH a dosaggi di 0.035 mg/kg sottocute, modulando la dose sulla base dei parametri laboratoristici e clinici.</p> <p>Ogni 6 mesi, in corso di trattamento ormonale, verranno effettuate valutazione auxologica e della composizione corporea, rilevazione della pressione arteriosa e valutazione del metabolismo glucidico e lipidico, come suddetto.</p>
SEDE E STRUTTURA PRESSO CUI SONO PREVISTE LE ATTIVITÀ	S.S.D. di Auxologia ed Endocrinologia - Dipartimento di Pediatria .Sistematica e Specialistica - A.O.R.N. SANTOBONO-PAUSILIPON - Via Mario Fiore 6 – 80129, Napoli
FIGURA PROFESSIONALE PREVISTA PER LO SVOLGIMENTO DELLE ATTIVITÀ	Medico-Chirurgo
TITOLO/I DI STUDIO DELL'ASPIRANTE BORSISTA QUALI REQUISITI DI AMMISSIONE PER IL BANDO PUBBLICO DI RECLUTAMENTO	Specialista in Endocrinologia e/o Pediatria
REQUISITI, COMPETENZE ED ESPERIENZA DELL'ASPIRANTE BORSISTA QUALI TITOLI PREFERENZIALI PER IL BANDO PUBBLICO DI RECLUTAMENTO	Medico chirurgo specialista in Pediatria e/o Endocrinologia con documentata esperienza nel percorso diagnostico-terapeutico di pazienti con patologie endocrine in età pediatrica e/o di transizione, in una struttura di auxo-endocrinologia pediatrica per almeno 12 mesi.
DURATA COMPLESSIVA DEL PROGETTO	12 mesi
IMPEGNO ORARIO COMPLESSIVO PREVISTO PER LA REALIZZAZIONE DEL PROGETTO	500 ore
AMMONTARE DEI FONDI DESTINATI AL PROGETTO	12.000 euro
AMMONTARE DEI FONDI DESTINATI ALLA BORSA DI STUDIO	12.000 euro
NATURA DEL FINANZIAMENTO LADDOVE GIÀ ESISTENTE IN AZIENDA (INDICARE L'AUTORIZZAZIONE DI SPESA)	-
NATURA DELLA PROPOSTA DI FINANZIAMENTO LADDOVE GIÀ ESISTENTE	-

FIRMA E TIMBRO DEL RESPONSABILE DEL PROGETTO _____

A.O.R.N. SANTOBONO - PAUSILIPON
S.C.D. Endocrinologia ed. Endocrinologia
Responsabile Dott. A. K. 12

Pareri dei Direttori _____



BIBLIOGRAFIA

1. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, et al. Consensus Statement: trattamento del bambino nato piccolo per l'età gestazionale fino all'età adulta. Consensus statement delle società internazionali di endocrinologia pediatrica e della Growth Hormone Research Society. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 92:804-810, 2006-2007
2. Alkalay AL, Graham JM, Pomerance JJ. Evaluation of neonates born with intrauterine growth retardation: review and practice guidelines. *J Perinatol* 1998;18:142-51
3. Bertino E, Spada E, Occhi L, et al. Neonatal Anthropometric Charts: the Italian neonatal study compared with other European studies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:353-61
4. Saenger P, Czernichow P, Hughes I, et al. Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocr Rev* 2007;28:219-51
5. de Zegher F, Francois I, van Helvoirt M, et al. Clinical review 89: small as fetus and short as child: from endogenous to exogenous growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2021-2026, 1997.
6. Paz I, Seidman DS, Danon YL, et al. Are children born small for gestational age at increased risk of short stature? *Am J Dis Child* 147:337-339, 1993.
7. Hokken-Koelega AC, de Ridder MA, van Lemmen RJ, et al. Children born small for gestational age: do they catch-up? *Pediatr Res* 38:267-271, 1995.
8. Albertsson-Wikland K, Kalberg J. Natural growth in children born small for gestational age with and without catch-up growth. *Acta Paediatr* 399:64-70, 1994
9. Maiorana A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children born small for gestational age. *Pediatrics* 2009;124:e519-31
10. De Zegher F, Albertsson-Wikland K, Wollmann HA, et al. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: growth responses with continuous and discontinuous regimens over 6 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2816-21.
11. Cutfield WS, Lindberg A, Rapoport R, et al. Safety of growth hormone treatment in children born SGA. *Horm Res* 65(suppl 3):153-9, 2006.
12. Chatelain P. Children born with intra-uterine growth retardation (IUGR) or small for gestational age (SGA): long term growth and metabolic consequences. *Endocr Regul.* 2000 Mar;34(1):33-6. Review.
13. Barker DJP. The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr* 2004;23:588S-95
14. Rogers I, EURO-BLCS Study Group. The influence of birthweight and intrauterine environment on adiposity and fat distribution in later life. *Int J Obes Relat Metab Disord* 27:755-777, 2003.
15. Monteiro PO, Victoria CG. Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life: a systemic review. *Obes Rev* 6:143-154, 2005.