

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA
SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE



CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA

ANNO ACCADEMICO 2019-2020

TESI DI LAUREA

**“Valutazione del metabolismo osseo, lipidico e glucidico nei
bambini con sindrome di Silver-Russell confrontati con
bambini nati piccoli per l’età gestazionale”**

RELATORE

C.mo Prof. Mohamad Maghnie

CORRELATORE

Dr.ssa Giuseppa Patti

CANDIDATA

Perla Segantini Busi

Sommario

1	INTRODUZIONE	4
1.1	Sindrome di Silver-Russell.....	4
1.1.1	Patogenesi	5
1.1.2	Principali Caratteristiche Cliniche	7
1.1.3	Correlazioni Genotipo-Fenotipo	9
1.1.4	Diagnosi	10
1.1.5	Diagnosi Differenziali.....	15
1.1.6	Gestione Delle Principali Problematiche Cliniche.....	18
1.2	Metabolismo Osseo, Glucidico E Lipidico	29
1.2.1	Aspetti Metabolici Nei Bambini Con Sindrome Di Silver-Russell	29
1.2.2	Aspetti Metabolici Nei Bambini Nati Piccoli Per L'età Gestazionale	32
1.3	Pubertà Ed Età Ossea	37
1.3.1	Pubertà Nei Bambini Con Sindrome di Silver-Russell.....	39
1.3.2	Pubertà Nei Bambini Nati Piccoli Per L'età Gestazionale.....	41
1.4	Razionale Ed Obiettivi Dello Studio	46
2	MATERIALI E METODI	47
2.1	Disegno Dello Studio	47
2.2	Campione.....	47
2.3	Strumenti Di Misurazione	51
2.3.1	Esame Obiettivo	51
2.3.2	Esami Di Laboratorio	54
2.3.3	OGTT o Test Da Carico Orale Di Glucosio.....	57
2.3.4	HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) SCORE	58
2.3.5	DXA (Dual-energy X-ray absorptiometry) o Densitometria Ossea	59
2.3.6	Radiografia del Carpo	61
2.3.7	Analisi Statistica	62
3	RISULTATI.....	64
3.1	Dati Antropometrici Alla Nascita.....	71
3.2	Composizione Corporea	78

3.3	Metabolismo Glucidico	92
3.4	Metabolismo Lipidico	101
3.5	Pubertà ed Età Ossea	105
4	DISCUSSIONE	112
5	CONCLUSIONE	122
6	BIBLIOGRAFIA	124
7	RINGRAZIAMENTI.....	131

1 INTRODUZIONE

1.1 Sindrome di Silver-Russell

La sindrome di Silver-Russell (SRS, OMIM #180860, anche conosciuta come Russell–Silver syndrome, RSS) è una rara condizione clinica eterogenea, determinata da imprinting genetico, che presenta come principali caratteristiche:

- grave ritardo di crescita intrauterino;
- scarso accrescimento post-natale;
- asimmetria corporea;
- bozze frontali;
- facies caratteristica con viso piccolo e di forma triangolare, fronte larga e prominente, bocca larga con labbra sottili e angoli rivolti verso il basso (1) (2) (3).

L'espressione fenotipica caratteristica cambia durante l'infanzia e l'adolescenza, in particolare le caratteristiche facciali diventano meno evidenti con l'età (3), tuttavia non si assiste ad un recupero di crescita e la statura definitiva attesa si assesta sui 140 cm per le femmine e 150 cm per i maschi.

La sindrome fu descritta per la prima volta nel 1953 da Henry Silver in due bambini con scarsa crescita intrauterina e postnatale e asimmetria corporea (4) e successivamente da Alex Russell (5) nel 1954 in 5 bambini che presentavano basso peso alla nascita che correlava con scarso accrescimento intrauterino, anomalie cranio-facciali ed arti superiori sproporzionatamente corti.

L'incidenza stimata è di 1/70-100.00 casi. (1)

1.1.1 Patogenesi

Si tratta di una patologia a eziologia eterogenea, con molti casi sporadici.

La SRS è un classico modello di malattia epigenetica, caratterizzata da un'alterazione dell'espressione genica non associata ad alterazioni strutturali del DNA.

Responsabili della sindrome sono principalmente due alterazioni cromosomiche, l'ipometilazione paterna della regione 11p15 del cromosoma 11, e la disomia uniparentale materna del cromosoma 7.

1. Ipometilazione paterna della regione 11p15

Il 45-60% dei casi è determinato da un'ipometilazione in corrispondenza di ICR1, centro di imprinting contenuto nella regione 11p15 del cromosoma 11 (4), dove per imprinting genomico si intende una modulazione dell'espressione di una parte del materiale genetico attraverso il silenziamento di una delle due copie del gene.

Una perdita della metilazione paterna a livello di ICR1 causa un aumento dell'espressione di H19 materno, ed una riduzione dell'espressione di IGF2 paterno, che ha come risultato una crescita ridotta (1). L'ipometilazione è dovuta in molti casi ad un meccanismo epigenetico o ad un microriarrangiamento genomico, come ad esempio la microduplicazione materna della regione critica (6).

Al contrario, un'acquisizione di metilazione a livello del gene H19 del cromosoma 11 materno, determina stimolazione e conseguente iperproduzione di IGF2, responsabile del 5% dei casi di sindrome di Beckwith-Wiedemann (4).

Lo studio effettuato da Begemann et al (7) ha riportato numerose CNVs (copy number variants) che coinvolgono la regione 11p15.5; il fenotipo risultante dipende dal tipo di imbalance (duplicazione/delezione), dimensioni, sede ed origine parentale del CNV.

2. *mUPD7*

Nel 7-10% dei pazienti si verifica invece una disomia uniparentale materna a livello del cromosoma 7 (mUDP7) (8). Questa si verifica quando, al momento del concepimento, l'embrione riceve entrambe le copie del cromosoma 7 dalla madre e nessuna dal padre. Di conseguenza si verifica un alterato funzionamento dei geni sottoposti ad imprinting del cromosoma, in particolare GRB10 (7p11.2-p12) e MEST (7q32) (1).

3. *Forme idiopatiche*

Si parla di forme idiopatiche quando non è possibile identificare un'alterazione genetica. Questa situazione si verifica in circa il 40-50% dei casi (4).

1.1.2 Principali Caratteristiche Cliniche

- ***Scarsa crescita intrauterina***

Alla nascita i bambini si presentano small for gestational age (SGA), ossia con peso e/o lunghezza inferiore alle -2 SDS rispetto alla popolazione generale. La circonferenza cranica alla nascita è nella norma, ma presenta un delta rispetto al peso e alla lunghezza di circa + 1,5 SDS, configurando il quadro di macrocefalia relativa.

Generalmente i pazienti con ipometilazione paterna della regione 11p15 hanno peso e lunghezza alla nascita minori, mentre i soggetti con disomia uniparentale materna del cromosoma 7 non sempre nascono piccoli per l'età gestazionale (4).

- ***Scarso accrescimento staturoponderale post-natale***

Nei bambini affetti da SRS solitamente non si assiste ad un recupero staturoponderale spontaneo, diversamente da quanto avviene nei bambini nati SGA. All'età di due anni, la statura della maggior parte dei pazienti rimane stabilmente inferiore alle -2 SDS rispetto alla popolazione generale (8).

Alla nascita la lunghezza risulta essere maggiormente compromessa rispetto al peso, mentre a partire dal primo anno di vita fino ai 10 anni, si ha una situazione opposta, con peso compromesso in maggior misura rispetto alla statura.

L'insufficienza ponderale è in parte causata dalla scarsità nel pannicolo adiposo, e verosimilmente dai numerosi disturbi alimentari, come ad esempio suzione debole, reflusso gastroesofageo ed inappetenza, che si riducono con l'avanzare dell'età (4).

- ***Facies***

Il viso si presenta di forma triangolare a causa della sproporzione tra neurocranio e splancnocranio (8), con bozze frontali prominenti, occhi piccoli, bocca larga con labbra sottili e rima rivolta verso il basso.

Sono frequenti anomalie dentarie ed orali, quali microdonzia, palato ogivale e affollamento dentario (9), secondari alla micrognazia relativa.

- ***Asimmetria corporea***

Spesso è presente asimmetria corporea, che si manifesta frequentemente con discrepanza della lunghezza degli arti, causata da emi-ipotrofia risultante in una ridotta crescita del lato affetto (8).

1.1.3 Correlazioni Genotipo-Fenotipo

Lo studio condotto da Bruce et al [2009] (10) correlava le caratteristiche cliniche dei soggetti affetti da SRS al grado di ipometilazione di H19, o alla presenza di mUPD7. Veniva determinato come i bambini con una severa ipometilazione nella regione 11p15 (≤ -6 SDS rispetto alla popolazione generale o metilazione $< 9\%$) erano più frequentemente soggetti ad un quadro clinico severo.

	11p15 (%)	mUPD7 (%)
Peso alla nascita < -2 SDS	82	70
Asimmetria	68	30
Ritardo del linguaggio	32	67
Bozze frontali	60	60
Clinodattilia	75	45
Faccia triangolare	59	90
Malformazioni congenite	36	10

Tabella 1: Comparazione di alcune manifestazioni cliniche nei pazienti con ipometilazione 11p15 nei soggetti con mUPD7 (da voce bibliografica 4)

Anche la clinodattilia del V dito e le malformazioni congenite (cardiache e genitourinarie, quali ad esempio ipospadia e criptorchidismo nei maschi, utero e vagina iposviluppati o assenti nelle femmine) sono più frequenti nei pazienti con ipometilazione del cromosoma 11. Al contrario difficoltà nell'apprendimento, disturbi del linguaggio e difficoltà nell'alimentazione, si riscontrano maggiormente nei bambini con mUPD7 (1).

1.1.4 Diagnosi

La diagnosi è essenzialmente clinica (1) e può essere posta in base alla presenza di almeno 4 dei 6 criteri del “Netchine–Harbison clinical scoring system” (2015):

1. Neonato con basso peso e/o lunghezza per l’età gestazionale (SGA);
2. Scarso accrescimento post-natale;
3. Macrocefalia relativa alla nascita;
4. Fronte prominente o bozze frontali;
5. Asimmetria corporea;
6. Difficoltà nell'alimentazione e/o basso BMI (body mass index).

Il punteggio di Netchine-Harbison è più sensibile (97,9%) rispetto ai precedenti di Netchine (91,5%) e Birmingham (83,7%) e ha il più alto valore predittivo negativo (88,9%) (11). Presenta però una bassa specificità (36.4%), che può risultare in falsi positivi quando la diagnosi si basa solamente su aspetti clinici (1).

In adolescenti e adulti è difficile stabilire una diagnosi basata sui criteri clinici in quanto l’espressione caratteristica fenotipica diventa meno evidente con l’età (6), risulta quindi utile ottenere delle fotografie del paziente scattate in un’età compresa fra 1 e 3 anni, soprattutto del volto di profilo, e le misurazioni di peso, lunghezza e circonferenza cranica alla nascita e nei primi 2 anni di vita (1).

Criteri clinici	Definizione
Neonato con basso peso e/o lunghezza per l'età gestazionale (SGA)	Peso e/o lunghezza alla nascita ≤ -2 SDS
Scarso accrescimento post-natale	Altezza a 24 $\pm$ 1 mese ≤ -2 SDS o altezza che si discosta di almeno -2 SDS dal target genetico
Macrocefalia relativa alla nascita	Circonferenza cranica alla nascita ≥ 1.5 SDS rispetto alle SDS di peso e/o lunghezza alla nascita
Fronte prominente o bozze frontali	Fronte che si proietta oltre il piano facciale se osservata da un punto di vista laterale al bambino
Asimmetria corporea	Discrepanza nella lunghezza delle gambe (LLD) di $\geq 0,5$ cm o asimmetria delle braccia o LLD $< 0,5$ cm con almeno altre due parti del corpo asimmetriche (una non facciale)
Difficoltà nell'alimentazione e/o basso BMI (body mass index)	BMI ≤ -2 SDS a 24 mesi O necessità di utilizzo di un sondino gastrico per l'alimentazione o ciproheptadina per stimolare l'appetito

Tabella 2: Netchine–Harbison clinical scoring system (da voce bibliografica 1, modificata)

Una volta validata la diagnosi clinica si passa a quella molecolare, che permette una stratificazione genotipica in circa il 60% dei soggetti, in base alla quale si ottengono informazioni aggiuntive riguardo la prognosi e la gestione dei pazienti (1). La *figura 1* riassume l'algoritmo diagnostico da seguire nel sospetto di SRS.

Importante è però notare come nello studio effettuato da Azzi et al (11) un paziente che presentava solo 3 dei 6 criteri del NH-CSS, e quindi con diagnosi clinica improbabile, presentasse in realtà allo studio molecolare la mUPD7. La soglia raccomandata per effettuare il test molecolare è 3 criteri su 6 (1), inferiore quindi a quella necessaria per la diagnosi clinica.

Il primo test da effettuare è lo studio di metilazione del gene H19 nella regione 11p15 del cromosoma 11, eseguito mediante metodica MS-MLPA (Methylation-specific Multiplex Ligation-mediated PCR Amplification) che permette un'analisi parallela di numero di copie e metilazione del DNA (1). Nel caso in cui venissero riscontrati valori di metilazione borderline, sarebbe necessario cambiare metodica utilizzata e andrebbero testati tessuti differenti, come ad esempio mucosa buccale prelevata attraverso brushing, o cute prelevata tramite biopsia (4). L'evidenza di un'ipometilazione in presenza di un numero normale di CNV conferma la causa epigenetica, mentre una LOM (Loss Of Methylation) associata ad un'alterazione del numero di CNV è indicativa di microdelezione/duplicazione. In questo caso, bisognerà eseguire lo studio CNV sui genitori del paziente per valutare il rischio di ricorrenza (4).

Nel caso in cui lo studio di metilazione risultasse nella norma, andrà ricercata la disomia uniparentale materna del cromosoma 7, sempre attraverso analisi della metilazione del DNA tramite metodica MS-MLPA, che deve includere almeno le regioni GRB10 e MEST (1).

Se anche questo test risultasse negativo, e le caratteristiche cliniche non concordassero con una potenziale diagnosi differente, bisognerebbe svolgere l'indagine genetica su altri tessuti, eseguire un array-CGH, e valutare di testare ulteriori alterazioni molecolari meno frequenti (14q32, mUPD16, mUPD20, CDKN1C, IGF2 o PLAG1) (4).

In circa il 40% dei soggetti sottoposti a indagine molecolare non è possibile identificare un'alterazione genetica. In questo caso, si può stabilire una diagnosi clinica di SRS se:

- Due dei quattro criteri clinici sono: fronte prominente/bozze frontali e macrocefalia relativa alla nascita;
- Sono state escluse potenziali diagnosi differenziali (8).

Flow chart per investigazione e diagnosi SRS

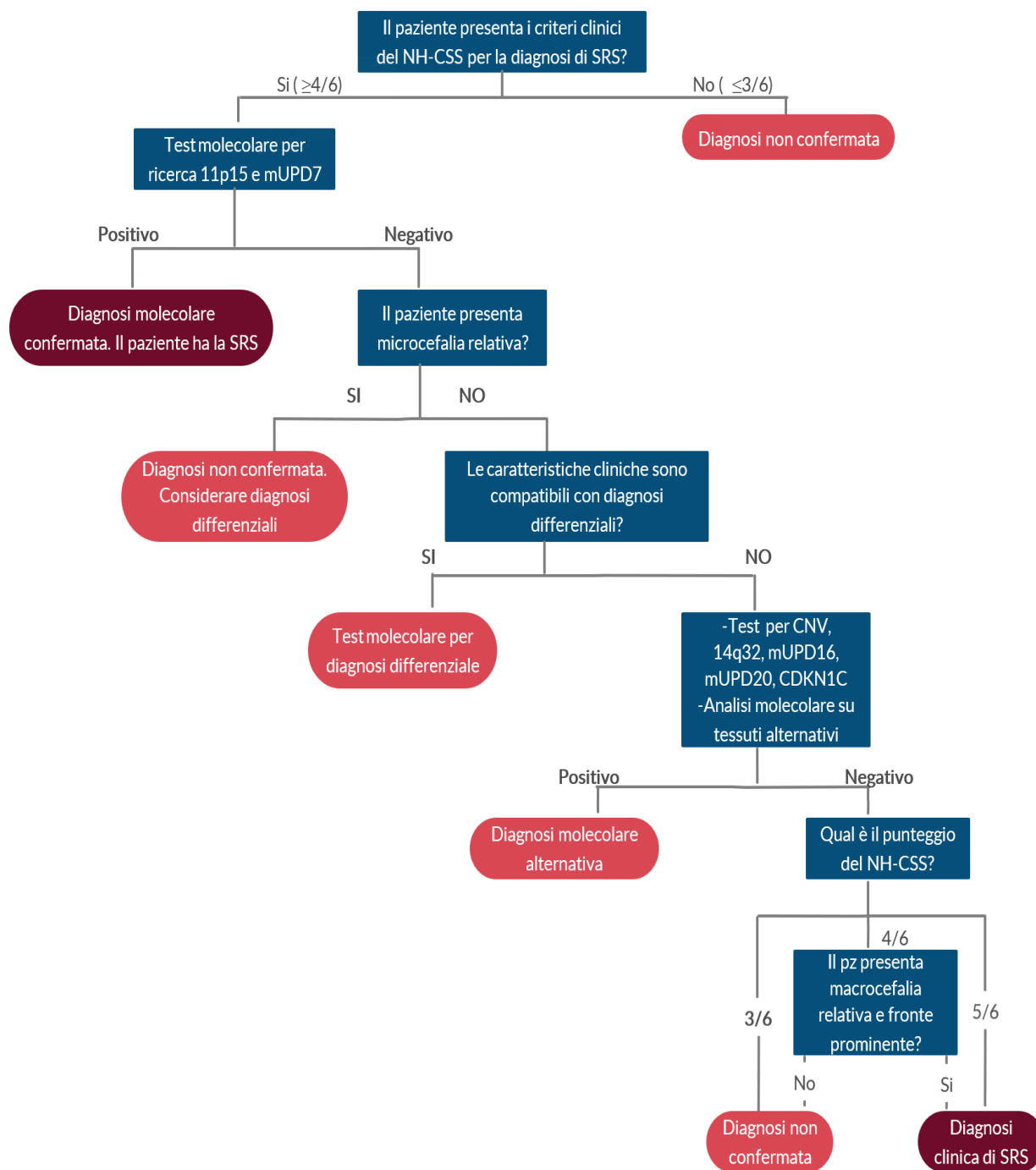


Figura 1: Algoritmo diagnostico Silver–Russell syndrome (da voce bibliografica 1, modificato)

1.1.5 Diagnosi Differenziali

- ***Ritardo di crescita intrauterino e bassa statura***

La diagnosi differenziale della sindrome di Silver-Russell deve includere tutte le condizioni che causano IUGR (ritardo di crescita intrauterino) e bassa statura. Tra queste troviamo:

- **Displasia scheletrica.** In presenza di bassa statura sproporzionata bisogna effettuare un'indagine radiologica scheletrica per escludere una displasia che possa mimare una SRS (8).
- **Sindrome 3M** (OMIM #273750, #612921, #614205): patologia a trasmissione autosomica recessiva, determinata da mutazioni a carico dei geni CCDC8, CUL7 o OBSL1. Caratteristiche fisiche in comune con la SRS sono la clinodattilia del V dito, la presenza di bozze frontali, la macrocefalia relativa e la facies triangolare; al contrario troviamo pectus excavatum, ipoplasia costale e collo corto, che non sono presenti nella SRS.
- **Sindrome IMAGE** (OMIM #614732): patologia a trasmissione autosomica dominante, determinata da alterazioni a carico del gene CDKN1C. In comune con la SRS troviamo le bozze frontali e la macrocefalia relativa; è però caratterizzata dalla presenza di ipoplasia surrenalica, insufficienza surrenalica e displasia metafisaria, che escludono una possibile diagnosi di SRS.
- **Nanismo di Mulibrey** (OMIM #253250): patologia a trasmissione autosomica recessiva, determinata da mutazioni a carico del gene TRIM37, caratterizzata, a differenza della SRS, dalla presenza di scafocefalia, radice

del naso bassa, yellowish dots retinici, epatomegalia e displasia fibrosa ossea.

- **Anemia di Fanconi:** patologia a trasmissione autosomica recessiva, autosomica dominante o x-linked, determinata da mutazione a carico di più di 20 geni. A differenza della SRS è caratterizzata da instabilità cromosomica, pollici ipoplasici o assenti, microcefalia, anomalie a carico del radio, e aumento del rischio di sviluppare neoplasie maligne.
- **Sindrome SHORT** (OMIM #269880): patologia a trasmissione autosomica dominante, determinata da alterazioni a carico del gene PIK3R1, caratterizzata da cute sottile, secca e corrugata, enoftalmo, orecchie sporgenti, iperlassità, ernia inguinale, ipoacusia neurosensoriale, insulino-resistenza, nefrocalcinosi e lipodistrofia, che non troviamo nella SRS.
- **Sindrome di Bloom** (OMIM #2109009): patologia a trasmissione autosomica recessiva, determinata da mutazioni a carico del gene BLM. A differenza della SRS è caratterizzata da teleangectasie, aree di ipo-/iper-pigmentazione cutanea, microcefalia e aumento del rischio di sviluppare neoplasie maligne.
- **Resistenza all'azione di IGF1** (OMIM #147370, #612626): patologia a trasmissione autosomica recessiva o dominante, determinata da mutazioni a carico del gene IGF1R, caratterizzata da pectus excavatum, microcefalia e livelli di IGF1 normali od aumentati, che non troviamo nella SRS.

La presenza di particolari caratteristiche, quali ad esempio microcefalia relativa, importante ritardo globale dello sviluppo o disabilità intellettiva non correlata a crisi ipoglicemiche documentate, assenza di difficoltà nell'alimentazione e/o presenza

di anomalie congenite e dismorfismi facciali atipici, dovrebbe orientare verso diagnosi alternative alla SRS (1).

▪ **Anomalie cromosomiche**

Molte patologie determinate da un'*imbalance* cromosomica sono spesso associate a peso e/o lunghezza alla nascita inferiore alle -2 SDS rispetto alla popolazione generale e a scarso accrescimento staturoponderale postnatale (8). Questo può condurre ad una diagnosi errata di SRS.

Lo studio dei cromosomi, effettuato preferibilmente attraverso l'utilizzo della tecnica SNP-array, può essere utile per identificare microdelezioni, microduplicazioni, e regioni di omozigosi (8), che possono indurre il sospetto di una disomia uniparentale e di rare patologie a trasmissione autosomica recessiva in caso di consanguineità nei genitori.

È stata riscontrata la presenza di disomie uniparentali in cromosomi quali ad esempio 6,14,16 e 20, (8) che comportano lo sviluppo di un fenotipo SRS-like.

Una corretta diagnosi è fondamentale per la gestione della patologia. La risposta alla terapia con ormone della crescita varia in base alla sindrome sottostante. È ad esempio controindicata nei soggetti con sindrome di Bloom, in quanto associata ad un aumentato rischio di sviluppare neoplasie maligne e ad un'aumentata proliferazione delle cellule maligne in caso di neoplasia già presente (12); nei pazienti con sindrome SHORT è alla base del peggioramento dell'insulino resistenza e conseguente sviluppo di diabete mellito di tipo 2 (1). Un'errata diagnosi di SRS, con conseguente terapia con GH, può quindi causare in questi pazienti conseguenze spiacevoli.

1.1.6 Gestione Delle Principali Problematiche Cliniche

Alla presa in carico del paziente affetto da Sindrome di Silver-Russell, è di fondamentale importanza stabilire la severità delle manifestazioni cliniche, attraverso:

- Valutazione delle curve di crescita;
- Esame obiettivo per determinare l'eventuale presenza di asimmetria corporea, malformazioni genitourinarie, scoliosi, pubertà precoce e anomalie orali e/o craniofacciali;
- Consulenza con un endocrinologo pediatrico;
- Consulenza con un gastroenterologo pediatrico per valutare l'eventuale presenza di reflusso gastroesofageo ed escludere la malrotazione intestinale nei pazienti che presentano difficoltà di alimentazione, costipazione e ritardato svuotamento gastrico;
- Consulenza con un dietista;
- Valutazione neuropsichiatrica volta allo studio dello sviluppo neurocognitivo, del linguaggio e del tono muscolare;
- Consulenza genetica.

È quindi necessario un approccio multidisciplinare per la gestione della grande varietà di problematiche cliniche tipiche di questa sindrome (8).

▪ **Bassa statura**

La statura definitiva media che viene raggiunta in assenza di terapia con ormone della crescita è di 151,8 +/- 7,8 cm nel maschio e di 139,9 +/- 9 cm nel sesso femminile, pari a -3,6/-4 SDS dalla norma (4).

Oltre alla prognosi staturale in assenza di terapia, vanno anche considerati gli aspetti psicologici (8) derivanti da questa condizione clinica, che gioca un ruolo significativo nella percezione del proprio corpo e può influire negativamente sulle relazioni interpersonali e sulla socializzazione. È quindi preferibile un approccio precoce alla terapia con GH.

L'utilizzo dell'ormone della crescita nei bambini con SRS comporta un miglioramento della prognosi staturale: mettendo a confronto i pazienti con bambini nati SGA ma non affetti, ne deriva che l'incremento staturale è simile nei due gruppi (incremento medio di 1.30 SDS in pazienti SRS e 1.26 SDS in pazienti SGA ma non-SRS), anche se la statura definitiva risulta comunque inferiore nella popolazione affetta (statura definitiva media -2.17 SDS rispetto a -1.65 SDS dei non affetti), in quanto l'altezza pretrattamento è di molto inferiore rispetto al secondo gruppo (13). Lo studio di Smeets et al [2016] dimostra inoltre come si verifichi una miglior risposta al trattamento nei soggetti che presentano mUPD7 o forme idiopatiche di SRS rispetto ai soggetti con ipometilazione di 11p15.

Elementi fortemente predittivi della risposta a breve e lungo termine alla terapia con GH sono l'età e le SDS dell'altezza all'inizio del trattamento, con i quali sussiste una correlazione inversa (14).

L'incremento medio della statura si assesta in un range che va da +1.2 a +1.4 SDS per dosi di GH comprese tra i 35-70 $\mu\text{g/kg}$ al giorno (1). È necessario utilizzare la minor dose sufficiente a garantire uno sviluppo adeguato.

L'obiettivo minimo da raggiungere per avere la certezza dell'efficacia del trattamento è un incremento della velocità di crescita superiore a 3 cm l'anno (1).

La somministrazione di ormone della crescita va interrotta quando si assiste ad un incremento della velocità di crescita inferiore ai 2 cm l'anno per un periodo superiore a 6 mesi, e l'età ossea è >14 anni nelle femmine e >17 anni nei maschi (15).

La terapia con GH risulta inoltre efficace sull'incremento di massa magra, sul trofismo muscolare, nel ridurre il rischio di ipoglicemia e sull'incremento dell'appetito (4). Nonostante il significativo incremento staturale, non si assiste però ad una normalizzazione dell'asimmetria corporea (16).

La bassa statura nella maggior parte dei casi non è causata da un deficit di ormone della crescita, pertanto, considerando anche l'elevato rischio di ipoglicemia derivante dal digiuno necessario per poter eseguire i test, eseguire un test da stimolo nei bambini affetti da SRS non è consigliato (1).

Nei pazienti che presentano ipometilazione della regione 11p15, i valori di IGF1 basali risultano essere più elevati rispetto ai soggetti con mUPD7 e ai bambini SGA, presupponendo quindi una resistenza a IGF1 in questo gruppo (17). Inoltre, nei bambini con 11p15 LOM anche i livelli sierici di IGFBP3 (insulin-like growth factor-binding protein 3) risultano essere elevati (17).

▪ ***Alimentazione***

Si osservano difficoltà nell'alimentazione nel 65% dei pazienti, GERD e altre patologie gastrointestinali in una percentuale che va dal 55 al 77%, e malnutrizione nel 70% dei bambini (18).

Nei bambini che presentano grave difficoltà nell'alimentazione e che non rispondono alle terapie standard è di fondamentale importanza ricercare

precocemente eventuali alterazioni della motilità gastrointestinale (8), quali ad esempio reflusso gastroesofageo severo, ritardato svuotamento gastrico o costipazione, comune soprattutto dopo i 2 anni di età (18), diagnosticare e trattare eventuali alterazioni orali motorie e/o sensitive che possono influire sull'introito di alimenti (1), ed escludere eventuali alterazioni organiche del tratto gastrointestinale, come ad esempio la malrotazione intestinale (1).

Il problema principale dei primi anni di vita è assicurare un adeguato apporto calorico, provvedimento che deve essere intrapreso il prima possibile (4). È possibile che venga richiesto l'utilizzo di metodiche invasive di alimentazione, monitorate adeguatamente per evitare un incremento troppo rapido del peso corporeo, che, se si verifica soprattutto nella prima infanzia, può essere associato ad un aumentato rischio di obesità e problematiche cardiovascolari in età adulta (19).

Vengono comunemente utilizzati:

- Integratori alimentari, tipo Fantomalt (4);
- Inibitori di pompa protonica (PPI) o gli inibitori del recettore H₂ istaminergico come terapia farmacologia del reflusso gastroesofageo (8);
- Ciproptadina, un farmaco stimolante l'appetito che ha effetto positivo sul peso e sulla velocità di crescita con un aumento di almeno +0.5 SDS, solitamente assunto nel periodo antecedente all'inizio della terapia con ormone della crescita (20);
- Alimentazione enterale attraverso sondino nasogastrico, gastrostomia o digiunostomia nei casi particolarmente gravi di aversione al cibo e/o

reflusso gastroesofageo, quando non ci sono altre opzioni terapeutiche disponibili (1).

L'alimentazione enterale attraverso sondino nasogastrico o gastrostomia andrebbe evitata nei bambini in grado di alimentarsi autonomamente se vengono raggiunti gli obiettivi nutrizionali (1).

I principali obiettivi terapeutici nei primi due anni di vita sono un adeguato supporto nutrizionale, prevenzione della comparsa di crisi ipoglicemiche, ed il recupero di eventuali deficit staturoponderali correlati al ridotto apporto calorico (1).

Per i bambini di età compresa tra 2 e 4 anni il target da raggiungere prima dell'avvio di terapia con ormone della crescita è un Body Mass Index (BMI) compreso tra 12-14 kg/m² o un peso per altezza (weight-for-height) pari al 75-85% del peso al 50° centile per altezza/lunghezza (4). Un peso inferiore al 70% del weight-for-height ideale compromette la velocità di crescita, nonostante il trattamento con GH (1).

Nei bambini di età maggiore di 4 anni il BMI ideale dipende dalla percentuale di massa muscolare. In generale, nei bambini 11p15, che presentano scarsa massa muscolare e asimmetria corporea, il BMI ideale da raggiungere è 11-12 kg/m², mentre nel gruppo mUPD7 il BMI target è di circa 14-15 kg/m² (4).

▪ ***Ipoglicemia***

I bambini con sindrome di Silver-Russell, in particolare quelli con età inferiore ai 5 anni, presentano ridotta massa muscolare ed epatica, cranio, e conseguentemente encefalo, sproporzionatamente grandi rispetto al corpo, e difficoltà nell'alimentazione, tutti fattori che aumentano il rischio di andare incontro ad ipoglicemia a digiuno ed alle conseguenti potenziali sequele neurologiche (1).

L'incidenza è di circa il 27% (21), con un'elevata frequenza di ipoglicemia notturna, spontanea ed asintomatica, soprattutto nei bambini che non vengono alimentati frequentemente e regolarmente (22).

Per prevenire l'ipoglicemia correlata al digiuno, all'attività fisica e a stati intercorrenti di malattia, è efficace monitorare i livelli di chetonemia urinaria. Questo monitoraggio è utile anche per determinare il “*safe fasting time*”, ossia per quanto tempo il bambino può stare a digiuno senza andare incontro ad una crisi ipoglicemica (1).

L'ipoglicemia notturna può inoltre essere prevenuta tramite l'aggiunta di un polimero di glucosio ad elevato peso molecolare, per i lattanti con meno di 10 mesi, o amido di mais crudo all'ultimo pasto serale (1).

In caso di malattia febbrile associata a chetonuria o ipoglicemia, è necessario un ricovero precoce e la somministrazione endovenosa di destrosio al 10%. La dimissione può avvenire solamente quando i bambini sono metabolicamente stabili, senza necessità di supporto endovenoso, con assenza di chetonuria per almeno 12 ore, ed in grado di alimentarsi adeguatamente (1).

Nel caso in cui l'ipoglicemia rappresentasse una problematica importante, con frequenti recidive, andrebbe considerato un inizio precoce del trattamento con ormone della crescita, che comporta un incremento della massa muscolare e della gluconeogenesi, nonché un incremento dell'assunzione di cibo e conseguentemente calorie, grassi, carboidrati e proteine (23).

▪ ***Otorinolaringoiatria***

Nei soggetti affetti da SRS, le tube di Eustachio presentano generalmente una lunghezza inferiore alla norma, con conseguente aumentato rischio di sviluppare otiti ricorrenti e ipoacusia trasmissiva. È pertanto necessario un drenaggio timpanico per ridurre il rischio di infezioni in circa il 36% dei pazienti (4). L'ipoacusia che si riscontra nel 15% dei bambini, contribuisce ad un ritardo dello sviluppo del linguaggio (4).

Possono essere inoltre riscontrati disturbi del sonno quali russamenti e apnee, correlati possibilmente alle anomalie maxillo-facciali e ad ipertrofia tonsillare, che pongono un'indicazione ad una valutazione otorinolaringoiatrica e polisonnografica (24) prima dell'inizio della terapia con GH.

▪ ***Anomalie scheletriche***

La più frequente problematica ortopedica che si riscontra nei soggetti affetti da Sindrome di Silver-Russell è la discrepanza della lunghezza degli arti, che può coinvolgere sia gli arti superiori che quelli inferiori (1).

A livello funzionale, è in maggior modo significativa una dismetria degli arti inferiori per l'impatto di questa sull'andatura. Una discrepanza superiore ai 2 cm, può portare inoltre allo sviluppo di un'importante scoliosi, che necessita di un intervento ortopedico (8).

Il trattamento iniziale si può avvalere dell'utilizzo di plantari.

- ***Anomalie maxillo-facciali***

Nei bambini che presentano severa micrognazia o palatoschisi, è consigliata la presa in carico da parte di un team multidisciplinare che include chirurghi maxillo-facciali e plastici (8). Per le problematiche dentarie si consiglia una precoce cura dell'igiene orale e l'utilizzo di apparecchi ortodontici.

Attualmente la tecnica più efficace per modificare la forma del viso è l'espansione rapida del palato (1). Nei bambini che hanno ormai completato la crescita può essere necessaria la chirurgia maxillo-facciale (8).

- ***Sviluppo psicomotorio***

Ritardi nello sviluppo motorio e del linguaggio sono comuni nei bambini affetti da Sindrome di Silver-Russell (25) (21).

Uno studio recente effettuato da Patti et al [2019] ha messo in evidenza come il QI rientri nella norma (87.2 ± 17), ma la performance cognitiva nei soggetti con mUPD7 sia inferiore rispetto a quello dei soggetti con 11p15 LOM (26).

Nei lattanti che presentano ipotonia, è fondamentale un programma di intervento precoce di fisioterapia (8).

Nei bambini con ritardo dello sviluppo psicomotorio, è necessario un intervento precoce, che si compone di terapia del linguaggio, occupazionale e fisioterapia (8).

Il ritardo motorio che si ritrova in questi pazienti è conseguenza della sproporzione fra la testa grande e la scarsa massa muscolare (1), che rende molto difficile il controllo del capo e la deambulazione. Inoltre, non è infrequente che questi bambini, a causa della bassa statura, vengano trattati come più piccoli dei coetanei

e lo svolgimento dell'attività sportiva sia per loro pericoloso. Tutti questi fattori contribuiscono al ritardo motorio (4).

È di fondamentale importanza eseguire una valutazione neuropsichiatrica in età prescolare a tutti i bambini, in particolare a quelli che presentano la disomia uniparentale materna del cromosoma 7 (mUPD7) (4) che hanno una maggior incidenza di disturbi del linguaggio, disprassia verbale o oromotoria (1), e disturbi dello spettro autistico (11).

Nei bambini in età scolastica è di fondamentale importanza accordarsi con la scuola per fornire un sostegno nel caso di disturbi dell'apprendimento e per la creazione di un piano di studi individuale (8).

Può essere necessaria una consulenza psicologica (8) per indirizzare le problematiche sociorelazionali che possono derivare dalla patologia.

TRATTAMENTI MEDICI COMUNI IN SOGGETTI CON SRS	
Drenaggio timpanico	36%
SNG e/o gastrostomia	58%
Ciproptadina	62%
Ormone della crescita	88%
Funduplicatio di Nissen	19%
Piloroplastica	10%
Logopedia	68%
Terapia occupazionale o fisioterapia	76%

Tabella 3: da voce bibliografica 4, modificata

- ***Anomalie genitourinarie***

Anomalie congenite si ritrovano soprattutto nei soggetti con ipometilazione di 11p15.

Se presenti ipospadia e criptorchidismo (21), è fondamentale la consulenza da parte di un urologo pediatrico.

La presa in carico da parte di un team specializzato in disordini dello sviluppo sessuale (8) è indispensabile nei maschi con micropene, e nelle femmine con anomalie genitourinarie interne, quali la sindrome di Mayer– Rokitansky–Kuster–Hauser (27), caratterizzata da ipoplasia o aplasia dell’utero e della parte superiore della vagina.

- ***Età adulta***

Nonostante si abbiano poche informazioni in letteratura riguardo il comportamento della patologia nel lungo termine, è ormai accertato come un incremento eccessivo e in tempi rapidi di peso e altezza, soprattutto in età infantile, sia correlato ad un aumentato rischio di sviluppo di problematiche metaboliche (28) e cardiovascolari (29) in età adulta.

In soggetti adulti con ipometilazione della regione 11p15 sono riportate patologie quali ipertensione, cardiomiopatia dilatativa, diabete mellito di tipo 2, ipercolesterolemia, steatosi epatica, elevati livelli di glucosio e di emoglobina glicata (HbA1c) (1).

Sono inoltre segnalate osteopenia ed insufficienza gonadica (4).

Risulta quindi importante impostare un follow-up nei pazienti adolescenti e giovani adulti, o impostare una collaborazione con il medico curante per non perdere di vista eventuali problematiche future.

- ***Consulenza genetica***

Il rischio di ricorrenza o di trasmissione della mutazione varia in base all'alterazione molecolare presente.

L'ipometilazione della regione 11p15 è associata ad un basso rischio di ricorrenza (1), è quindi improbabile che i genitori di un figlio affetto da SRS abbiano, in caso di una nuova gravidanza, un secondo figlio che presenti la stessa patologia. Anche il rischio di trasmissione della mutazione alla progenie è estremamente basso.

Lo stesso vale per la disomia uniparentale materna del cromosoma 7 (1).

Tuttavia, vi sono dei rari casi familiari di SRS, determinati da: duplicazione della regione ICR2 a livello di 11p15 ereditata dalla madre (7); mutazione attivante il gene CDKN1C, inibitore della proliferazione cellulare, posto nella regione ICR2 ereditata dalla madre (30); mutazione inibente il gene IGF2 ereditata dal padre, che causa una riduzione della produzione di IGF-II a livello extraepatico con conseguente riduzione della crescita intrauterina (31). In questi casi il rischio di ricorrenza è di circa il 50% (1).

1.2 Metabolismo Osseo, Glucidico E Lipidico

1.2.1 Aspetti Metabolici Nei Bambini Con Sindrome Di Silver-Russell

I bambini con Sindrome di Silver-Russell nascono piccoli per l'età gestazionale, con qualche rara eccezione, specialmente nel gruppo mUPD7 (4).

Presentano quindi le problematiche metaboliche tipiche dei bambini nati SGA: aumentato rischio di insulino-resistenza e patologie cardiovascolari, che sembrano essere correlate con l'aumento di peso che si verifica nel primo anno d'età e all'ambiente metabolico avverso del periodo prenatale (32).

Inoltre, nei soggetti nati SGA che vanno incontro ad un importante catch up staturoponderale durante l'infanzia, si verificano alterazioni della composizione corporea, nello specifico troviamo una percentuale di massa grassa maggiore e una massa magra (LBM) minore rispetto ai controlli (32).

Nello studio condotto da Patti et al. i soggetti con SRS presentavano: massa magra ridotta, percentuale di massa grassa, FMI (Fat Mass Index) e percentuale di grasso al tronco aumentata, confermando quindi le alterazioni della composizione corporea tipiche dei soggetti nati piccoli per l'età gestazionale (33).

Purtroppo, ci sono pochi case reports e studi a lungo termine riguardanti la salute metabolica dei soggetti con SRS.

Nello specifico troviamo uno studio di Searle e Johnson condotto su un uomo di 69 anni, facente parte dei primi soggetti diagnosticati da Russell nel 1954, che

mostrava come il soggetto presentasse ipercolesterolemia e avesse sviluppato diabete mellito di tipo 2 a 56 anni, osteopenia a 57 anni, con un picco di massa ossea tra le -1.0 e -2.5 SDS rispetto alla popolazione generale, e ipogonadismo ipogonadotropo con conseguente deficit di testosterone (34).

Takenouchi et al. (35) , nel loro studio condotto nel 2015, hanno descritto tre giovani adulti con SRS e ipometilazione di 11p15: al primo paziente era stato diagnosticato diabete mellito di tipo 2 a 27 anni, con glicemia 173 mg/dl; il secondo presentava ipercolesterolemia con valore di LDL 226 mg/dl (v.n. 70-139 mg/dl) e steatosi epatica con ALT 99 UI/L (v.n. 5-40 UI/L); il terzo era ipoteso.

I soggetti affetti da sindrome di Silver-Russell possono quindi sviluppare alterazioni precoci del metabolismo glucidico, come messo in evidenza anche dallo studio condotto da Patti et al, in cui vengono dimostrati alterata tolleranza al glucosio ed iperinsulinemia in due soggetti rispettivamente di 18 e 27 anni (33). Nello stesso studio veniva inoltre dimostrato come, nonostante l'alterata tolleranza al glucosio e l'ipercolesterolemia risultavano non essere correlati a BMI, FMI, percentuale di grasso corporeo totale e alterazioni molecolari, sia il livello di colesterolo HDL che l'alterata tolleranza al glucosio presentavano una correlazione diretta con il rapporto massa grassa tronco/massa grassa arti.

Lo studio tramite DXA della densità minerale ossea a livello di colonna vertebrale, femore, e corpo totale, mostrava una mineralizzazione normale (33).

In uno studio recente condotto da Lokulo-Sodipe et al. su 24 soggetti con età maggiore di 18 anni, il 25% dei pazienti presentava un'alterata tolleranza al glucosio, 3 pazienti avevano sviluppato diabete di tipo 2, e 2 su 24 presentavano

un'alterata glicemia a digiuno. Inoltre, il 52% dei soggetti presentava ipercolesterolemia e il 33.3% ipertensione (36).

Un ruolo importante nei cambiamenti della composizione corporea e del metabolismo lipidico e glucidico è giocato dalla terapia con ormone della crescita.

Uno studio recente condotto da Smeets et al [2017] mette in evidenza gli effetti della terapia a lungo termine con GH confrontando soggetti con sindrome di Silver-Russell e soggetti nati SGA ma non SRS. All'inizio della terapia, i livelli di colesterolo totale, HDL ed LDL, e trigliceridi, risultavano simili nei due gruppi. Durante il trattamento, i lipidi sierici rimanevano simili ai livelli pretrattamento, ma comunque nei range di normalità, nei pazienti con SRS; al contrario, negli SGA non-SRS si assisteva in una riduzione significativa dei livelli di colesterolo totale ed LDL, seguita tuttavia da un incremento degli stessi nei due anni successivi al termine della terapia (37). Per quanto riguarda la composizione corporea, la massa magra all'inizio del trattamento risultava di molto inferiore nei SRS rispetto ai controlli (-1.63 SDS vs -0.53 SDS). Durante la terapia si assisteva ad un live incremento della LBM in entrambi i gruppi, con un valore comunque stabilmente inferiore nei SRS al termine del trattamento. Nei due anni successivi allo stop si assisteva ad una riduzione della massa magra in entrambi i gruppi, maggiore però nei SRS rispetto ai non-SRS. Anche la percentuale di massa grassa subiva un incremento, maggiore nei SRS, soprattutto in seguito al termine della terapia (37). Durante il trattamento si assisteva inoltre ad un aumento dei livelli di glicemia a digiuno. Tuttavia, in seguito al termine della terapia si assisteva ad un miglioramento dell'insulino-sensibilità e della funzione delle cellule β (37).

I pazienti con sindrome di Silver-Russell ed i nati SGA non-SRS presentano quindi un profilo metabolico simile, che risponde in maniera simile nei due gruppi alla terapia con ormone della crescita.

1.2.2 Aspetti Metabolici Nei Bambini Nati Piccoli Per L'età Gestazionale

I neonati nati SGA, quando messi a confronto con i propri coetanei nati AGA, mostrano un'aumentata sensibilità all'azione dell'insulina, associata a elevati livelli di IGFBP-1, acidi grassi liberi e acido β -idrossibutirrico (38).

Nei primi 3 anni di vita si assiste però ad uno shift progressivo verso l'insulino-resistenza, correlato al grado di incremento di peso che si verifica in questa finestra temporale. Arrivati ai 3 anni d'età i bambini nati SGA presentano rispetto ai bambini nati AGA un HOMA-index maggiore, indice di una sensibilità all'azione dell'insulina minore (32).

Allo stesso modo, anche i valori sierici di IGF1 variano nei primi anni di vita. Alla nascita sono più elevati nei nati AGA, per poi divenire a 3 anni d'età maggiori negli SGA (39). Lo stesso studio, condotto da Iñiguez et al, mette in evidenza come nel primo anno di vita i livelli di IGF-1 siano correlati alla crescita in lunghezza e all'azione delle cellule beta, e di conseguenza alla secrezione insulinica; al contrario, a 3 anni, quando il catch up staturoponderale è completo, i valori di IGF-1 sono correlati all'aumento di peso, al BMI e all'insulino resistenza. Uno studio precedente mostrava come nei bambini SGA con bassa statura, elevati livelli basali di IGF-1 rappresentassero un marker di relativa resistenza al GH/IGF-1, perché

erano associati ad insulino resistenza e scarsa risposta alla terapia con GH (40). Di conseguenza, elevati livelli di IGF-1 in bambini nati SGA in seguito ad un catch up staturoponderale spontaneo, potrebbero indicare una resistenza relativa alle IGF-1, in associazione alla resistenza insulinica (39).

Durante l'infanzia la sensibilità all'azione dell'insulina è determinata prevalentemente dal BMI e dalle SDS del peso alla nascita (41).

L'aumento di peso durante i primi anni di vita è un determinante importante della composizione corporea dell'adulto: nei nati SGA troviamo una percentuale di massa magra, determinata attraverso la DXA, inferiore rispetto ai nati AGA, mentre la percentuale di massa grassa è simile nei due gruppi, ma più alta negli SGA che sono andati incontro ad un catch up staturoponderale spontaneo (42). Lo studio condotto da Leunissen et al. mette in evidenza come la massa grassa sia nell'adulto l'unico predittore significativo di sensibilità all'azione dell'insulina, che risulta essere inferiore nei soggetti nati SGA che sono andati incontro ad un catch up spontaneo, rispetto ai controlli (43).

Il profilo lipidico nei nati SGA risulta essere simile a quello della popolazione generale (44).

Un'alterazione dell'asse GH-IGF1 è presente in circa il 60% dei bambini nati piccoli per l'età gestazionale (45). GH e IGF1 giocano un ruolo importante nell'allungamento osseo, nella maturazione scheletrica e nella regolazione della densità minerale ossea (BMD) (46). Questo potrebbe spiegare il motivo per cui i soggetti nati SGA che presentano deficit di GH abbiano una densità minerale ossea del corpo totale (BMD_{TB}) e una densità minerale ossea apparente della colonna

vertebrale lombare (BMAD_{LS}) inferiore alla popolazione generale, e presentino quindi un aumentato rischio di sviluppare osteoporosi e fratture spontanee in età adulta (47) (48).

Risulta molto utile in questo ambito la terapia con ormone della crescita, che migliora la BMD_{TB} e la BMAD_{LS} (49). Alcuni studi valutano l'efficacia a breve termine del trattamento.

Ad esempio, lo studio di Arends et al. (50) mostrava un incremento di +1.1 SDS (da -0.9 a +0.2) della BMD_{TB} e di +0.9 SDS (da -0.6 a +0.3) della BMAD_{LS}.

Un secondo studio, condotto da Willemssen et al (51), mostrava un incremento della BMAD_{LS} di +0.5 SDS durante 6 anni di terapia.

Lo studio condotto da Smeets et al (49) valutava invece gli effetti a lungo termine della terapia nei giovani adulti, 5 anni dopo l'interruzione del trattamento: dopo circa sei mesi dal termine, si verificava una riduzione progressiva sia della BMD_{TB} che della BMAD_{LS}, correlata alla riduzione dei livelli sierici di IGF1. Nonostante il declino, la maggior parte dei soggetti a 5 anni presentava dei valori medi di BMD_{TB} e BMAD_{LS} al di sopra delle -1 SDS, e solo una piccola percentuale al di sotto delle -2 SDS. Tuttavia, dal momento che un determinante importante dell'osteoporosi in età adulta è il picco di massa ossea che si raggiunge nei primi anni della terza decade di vita, e gli effetti benefici della terapia con GH svaniscono in seguito alla cessazione del trattamento, il rischio di sviluppare osteoporosi in età avanzata rimane uguale nei soggetti nati SGA trattati e non trattati (49).

La terapia con ormone della crescita gioca un ruolo importante anche nello sviluppo dell'insulino-resistenza e nei cambiamenti della composizione corporea (32).

La terapia a lungo termine con GH comporta generalmente un miglioramento della composizione corporea, con aumento della massa magra e diminuzione della massa grassa (52). Tuttavia, l'interruzione del trattamento è associata ad un aumento della percentuale di grasso corporeo e di massa grassa, ed una riduzione della massa magra, già a partire da 6 mesi dopo il termine (53).

Nei giovani adulti nati SGA, precedentemente trattati con GH, la composizione corporea e la distribuzione del grasso, che si localizza prevalentemente a livello del tronco e degli arti, è simile a quella dei soggetti nati SGA non trattati (42).

Il catch up indotto dalla terapia non presenta quindi degli effetti favorevoli a lungo termine.

L'utilizzo dell'ormone della crescita causa inoltre un ulteriore declino dell'insulino-sensibilità, già ridotta nei soggetti SGA, ed un aumento compensatorio della secrezione insulinica (54), fattori che comportano un aumentato rischio di sviluppare diabete mellito di tipo 2.

Lo studio condotto da Chatelain et al. mostra però come le alterazioni siano lievi e consistano principalmente in un aumento dei livelli di insulina durante l'OGTT. Nello stesso studio viene ulteriormente dimostrato come i cambiamenti indotti dalla terapia vadano incontro a regressione nei 12 mesi successivi al termine del trattamento (54).

Dopo 6.5 anni dalla sospensione del GH i valori di insulino-sensibilità e di secrezione insulinica sono simili nei soggetti precedentemente trattati e negli SGA non trattati (55), e simili alla popolazione generale (53).

La terapia con GH presenta effetto positivo anche sui livelli di colesterolo totale, HDL ed LDL, livelli che rimangono inferiori a quelli misurati all'inizio del trattamento anche in seguito all'interruzione (55).

Tuttavia, lo stesso studio condotto da Van Dijk et al. mostra come dopo 6.5 anni dal termine della terapia i livelli tornino ad essere simili a quelli dei soggetti SGA non trattati (55).

1.3 Pubertà Ed Età Ossea

La pubertà rappresenta il periodo di passaggio tra l'infanzia e l'adolescenza, durante il quale si raggiunge la maturità sessuale e la capacità riproduttiva.

Lo sviluppo puberale è determinato dall'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadico, e dalla secrezione ormonale. A livello ipotalamico si verifica un incremento della frequenza e dell'ampiezza della secrezione pulsatile del GnRH (Gonadotropin-releasing hormone), con conseguente aumento della secrezione dell'ormone luteinizzante (LH) e follicolo-stimolante (FSH) da parte dell'ipofisi. Le gonadotropine stimolano le gonadi a produrre androgeni ed estrogeni, con conseguente sviluppo dei caratteri sessuali secondari.

La maturazione della zona reticolare surrenalica porta ad un'aumentata secrezione degli steroidi sessuali, in particolare del deidroepiandrosterone (DHEA), e si manifesta con comparsa dei peli ascellari e pubici, e sudorazione acre (56).

Lo sviluppo puberale è quindi caratterizzato crescita del seno, sviluppo dei peli pubici e comparsa di menarca nelle ragazze, aumento di volume dei testicoli e del pene, sviluppo dei peli pubici, e variazione del timbro della voce nei ragazzi. Si verifica inoltre il cosiddetto *spurt* puberale, ossia l'accelerazione della crescita, con statura che aumenta improvvisamente per poi rallentare ed arrestarsi intorno ai 18 anni d'età.

L'ingresso nella fase puberale si verifica mediamente fra gli 8 e i 13 anni nel sesso femminile, e tra i 9 e 14 anni nel sesso maschile. La variabilità nell'età dello sviluppo è correlata a molteplici fattori, tra cui etnia, background genetico, stato

nutrizionale, patologie concomitanti, terapie farmacologiche, attività fisica e stato socioeconomico (56).

I primi segni di avvio puberale nel maschio sono l'aumento del volume testicolare > 4 ml, e l'assottigliamento dello scroto; nella bambina il più importante segno di estrogenizzazione è il telarca, ossia l'aumento di volume della ghiandola mammaria, con comparsa del bottone mammario.

1.3.1 Pubertà Nei Bambini Con Sindrome di Silver-Russell

Negli individui affetti da SRS l'età ossea risulta essere ritardata nei primi anni di vita, ma generalmente intorno agli 8-9 anni d'età si assiste ad un rapido avanzamento. Nei bambini ipernutriti questa accelerazione si può manifestare in epoca ancora più precoce (1).

Lo sviluppo puberale si verifica in epoca fisiologica, anche se più verso l'estremità inferiore del range (1). Si può però avere la comparsa precoce di adrenarca, definito da un importante incremento di deidroepiandrosterone (DHEAS) sierico >500 ng/ml, che si verifica mediamente a 8.1 anni nelle femmine e 9.2 anni nei maschi (57). Nello studio condotto da Binder et al (2017) si evidenzia come il 13% dei soggetti con SRS presi in esame avesse un adrenarca precoce, percentuale decisamente più alta rispetto alla popolazione generale.

Nei bambini con SRS l'avvio della pubertà a livello centrale può avvenire precocemente, mediamente a 9.1 anni nelle femmine che presentano ipometilazione di 11p15. Nei soggetti che presentano mUPD7 l'avvio può verificarsi ancora prima, con una media di 8.5 anni nelle femmine e 9.5 anni nei maschi (1).

La comparsa di adrenarca precoce, e successivo avvio della pubertà a livello centrale, può essere conseguenza non solo della sindrome ma anche del rapido incremento di peso e tessuto adiposo viscerale (56) che si verifica nei bambini nei primi anni di vita, soprattutto se nutriti attraverso metodiche invasive quali sondino nasogastrico o gastrostomia.

Gioca un ruolo importante anche la terapia con ormone della crescita, in particolare se iniziata precocemente e con dosi elevate (57), che correla con un aumento dei livelli di DHEA. Questo si verifica perché l'aumento di IGF1, conseguente alla terapia con GH, va a stimolare i recettori IGF-R1 espressi a livello della corteccia surrenalica (58), con conseguenziale sviluppo e maturazione della zona reticolare.

La correlazione con insorgenza di adrenarca precoce non rappresenta però un limite alla terapia.

La finestra di tempo a disposizione per avviare la terapia con ormone della crescita è minore nei pazienti con SRS rispetto a soggetti SGA non SRS.

Lo studio condotto da Smeets et al (2016) mette infatti in evidenza come nel primo gruppo l'insorgenza della pubertà si verifichi significativamente prima rispetto al secondo gruppo, con una media di 10.2 anni nelle femmine e 11.4 anni nei maschi affetti da sindrome di Silver-Russell, rispetto ad un'età media di 11.2 anni nelle femmine e 12 anni nei maschi nati SGA (13). Nel suddetto studio si osserva inoltre un declino più ripido dell'altezza SDS nei pazienti affetti da SRS, che contribuisce a una statura definitiva minore e ad una distanza dal target maggiore rispetto ai soggetti SGA non SRS.

I bambini con Sindrome di Silver-Russell possono beneficiare inoltre del trattamento con analogo del GnRH (Gonadotropin-releasing hormone) in presenza di pubertà precoce centrale, come viene evidenziato nello studio condotto da Goedegebuure et al [2018].

In precedenza, uno studio effettuato su pazienti SGA non-SRS aveva messo in evidenza come l'utilizzo del GnRHa, iniziato ai primi segni di avvio puberale e

continuato per almeno due anni, in associazione a terapia con GH, migliorasse la statura definitiva in pazienti con prognosi staturale scarsa (59).

Nei soggetti con SRS si verifica allo stesso modo un miglioramento dell'incremento di altezza dall'inizio della pubertà al raggiungimento della statura definitiva.

È quindi di fondamentale importanza monitorare i soggetti alla ricerca di segni di adrenarca precoce e pubertà centrale precoce ed accelerata; monitorare ed anticipare l'accelerazione dell'età ossea; considerare la terapia con analogo del GnRH per migliorare la prognosi staturale (1).

1.3.2 Pubertà Nei Bambini Nati Piccoli Per L'età Gestazionale

Essere nati SGA (Small for Gestational Age) predispone ad un pubarca precoce, un avvio precoce dello sviluppo puberale e del menarca, o ad una progressione puberale più veloce rispetto alla popolazione generale, specialmente nelle femmine (60).

La maggior parte degli studi effettuati concorda sull'esistenza di una relazione tra l'essere nato con basso peso e/o statura e livelli elevati di DHEA e steroidi sessuali (61) ad un'età inferiore rispetto alla popolazione generale.

Nello studio ALSPAC (Avon Longitudinal Study of Parent and Children), uno studio di coorte molto ampio condotto nel Regno Unito, un gruppo di 770 bambini di 8 anni d'età presentava livelli di androgeni surrenalici e DHEA inversamente proporzionali a peso, lunghezza e indice ponderale alla nascita, e direttamente proporzionali al BMI attuale. In entrambi i sessi, inoltre, i bambini che avevano

sperimentato un rapido incremento di peso postnatale nei primi 3 anni di vita mostravano i livelli di androgeni maggiori (61).

Lo studio retrospettivo condotto da Neville et al [2005] metteva in evidenza come il 35% dei soggetti con pubarca precoce fosse nato piccolo per l'età gestazionale (62).

Nei soggetti nati piccoli per l'età gestazionale che vanno incontro ad un importante incremento di peso nei primi anni di vita, si riscontrano frequentemente un'aumentata quantità di tessuto adiposo viscerale, una ridotta sensibilità all'azione dell'insulina e aumentati livelli di IGF1 tra i 2 e i 4 anni d'età (56), tutte possibili cause alla base della relazione tra basso peso alla nascita ed adrenarca precoce. La resistenza insulinica ed elevati livelli di IGF1 sierico stimolano la secrezione surrenalica degli androgeni con conseguente comparsa di pubarca precoce (56).

Nonostante ciò, l'avvio puberale si manifesta nella maggior parte dei casi (80% dei maschi e 76% delle femmine) all'interno del range fisiologico d'età, anche se in anticipo rispetto alla popolazione generale (63).

Lo studio effettuato da Hvidt et al [2019] su una coorte di 15,694 pazienti, di cui il 13.1% nati SGA, mette in evidenza come i maschi nati SGA raggiungano lo stadio puberale 3 di Tanner mediamente 6 mesi prima rispetto ai nati AGA (Appropriate for Gestational Age); nelle femmine nate SGA lo sviluppo dei peli pubici, ascellari e la comparsa del menarca si verifica mediamente tra 1.6 e 2.3 mesi prima rispetto alle bambine nate AGA, ma non si ha la comparsa anticipata del bottone mammario. Questo studio mette inoltre in relazione la crescita staturoponderale postnatale,

valutata attraverso l'aumento del *weight Z-score* da 0 a 12 mesi, con la comparsa precoce dei segni di avvio puberale (60).

L'età di comparsa del menarca può essere utilizzata come indicatore della progressione puberale nelle femmine.

Nonostante in alcuni studi non ci sia una differenza rilevante tra bambine nate SGA e AGA (60) (64), lo studio condotto da Lazar et al [2003] mostrava la comparsa di menarca a 12.6 ± 1.6 anni nelle bambine nate SGA, rispetto a 13.0 ± 1.4 anni nel secondo gruppo (63). Allo stesso modo nello studio condotto da Persson et al. le ragazze nate SGA andavano incontro a menarca circa 6 mesi prima rispetto ai controlli (65).

Esiste una correlazione tra peso e BMI all'età di 8 anni e comparsa di menarca (66).

La differenza principale nel pattern di crescita puberale che si osserva tra i bambini nati SGA e quelli nati AGA è una maturazione ossea accelerata, con chiusura precoce delle epifisi e statura definitiva inferiore a quella attesa, ed un picco della velocità di crescita che si manifesta in uno stadio puberale più precoce nei bambini SGA, che comporta una durata inferiore del periodo di crescita puberale ed uno spurt inferiore al previsto (56).

Per quanto riguarda l'età ossea, questa è solitamente ritardata rispetto all'età cronologica, soprattutto nei primi anni di vita (56). Si assiste però ad una maturazione precoce con accelerazione della crescita ossea e scomparsa del gap in corrispondenza dell'avvio puberale nelle femmine e dello stadio 2-3 di Tanner nei maschi (63). Allo stesso modo, anche il picco della velocità di crescita viene

raggiunto prima rispetto alla popolazione generale, in corrispondenza dello stadio 2 di Tanner nelle bambine e dello stadio 3 nei bambini (63).

Nonostante la crescita puberale totale sia simile nei bambini nati SGA e in quelli nati AGA, e quindi lo spurt puberale sia sufficiente a garantire un incremento della statura, questo risulta comunque inferiore all'atteso. Una possibile spiegazione può essere data dal precoce avvio puberale e maturazione ossea con fusione delle epifisi, che compromette il raggiungimento della statura definitiva prevista (56).

Diversi studi sono stati effettuati sulla relazione intercorrente tra terapia con ormone della crescita e sviluppo puberale.

Nello studio condotto da Boonstra et al [2003] la terapia non aveva alcun effetto su avvio e progressione puberale, età del menarca ed intervallo di tempo intercorrente tra comparsa del bottone mammario e menarca. Lo stesso studio dimostrava come anche una dose elevata di GH ($2 \text{ mg/m}^2/\text{die}$) non avesse alcun effetto sulla durata della pubertà o sulla crescita puberale. L'incremento di altezza durante la pubertà era maggiore nei bambini con età minore, altezza inferiore ed un maggior ritardo dell'età ossea all'avvio della pubertà (67).

Al contrario lo studio condotto da Lem et al [2012] dimostrava come una dose maggiore di GH ($2 \text{ mg/m}^2/\text{die}$) comportasse un incremento staturale e conseguentemente una statura definitiva maggiore rispetto alla dose standard di $1 \text{ mg/m}^2/\text{die}$.

Alcuni studi hanno mostrato come i bambini nati SGA possono beneficiare della terapia con analogo del GnRH in caso di pubertà precoce centrale che, nonostante possa causare una riduzione della velocità di crescita, in associazione alla terapia

con GH può migliorare la prognosi staturale nei bambini che presentano un'altezza inferiore ai 140 cm all'avvio della pubertà (68). Suddetti bambini possono necessitare una dose maggiore di GH.

1.4 Razionale Ed Obiettivi Dello Studio

In letteratura scarseggiano studi con risultati statisticamente significativi relativi a composizione corporea, metabolismo glucidico e lipidico, e avvio puberale nei bambini affetti da Sindrome di Silver-Russell.

Tuttavia, è ben noto come essere nati piccoli per l'età gestazionale comporti una densità minerale ossea del corpo totale (BMD_{TB}) e una densità minerale ossea apparente della colonna vertebrale lombare ($BMAD_{LS}$) inferiore alla popolazione generale (47) (48), un aumento del rischio di sviluppare insulino-resistenza in seguito ad incremento staturoponderale post-natale (32), e che l'incremento importante improvviso del BMI possa stimolare l'avvio puberale, in quanto l'aromatasi prodotta dal tessuto adiposo catalizza la conversione di androstenedione in estrone, e di testosterone in estradiolo (60).

Il nostro studio si pone quindi tre obiettivi:

1. Comparare la composizione corporea, il metabolismo lipidico e quello glucidico nei soggetti con sindrome di Silver-Russell (SRS) e nei soggetti nati piccoli per l'età gestazionale (SGA);
2. All'interno del gruppo SRS comparare la composizione corporea, il metabolismo lipidico e quello glucidico nei due gruppi molecolari (11p15 LOM e mUPD7) per osservare se ci sono differenze in base alla genetica;
3. Comparare l'età dell'avvio puberale e l'età ossea nei SRS e SGA e all'interno dei due gruppi molecolari.

2 MATERIALI E METODI

2.1 Disegno Dello Studio

Si tratta di uno studio osservazionale spontaneo prospettico effettuato su pazienti con sindrome di Silver-Russell, di cui la maggior parte in età evolutiva, giunti a consultazione auxo-endocrinologica presso il Day Hospital Auxo-Endocrinologico dell'Istituto Giannina Gaslini di Genova per scarso accrescimento; i dati relativi ai controlli sani nati piccoli e adeguati per l'età gestazionale sono stati raccolti in maniera retrospettiva da cartelle ospedaliere.

2.2 Campione

Nel ***campione clinico*** sono stati inclusi 39 soggetti affetti da Sindrome di Silver-Russell, 18 maschi (46.2 %) e 21 femmine (53.8%).

I pazienti hanno ricevuto diagnosi di SRS sulla base del Netchine-Harbison clinical scoring system, che include 6 criteri: basso peso e/o lunghezza per l'età gestazionale alla nascita; scarso accrescimento post-natale; macrocefalia relativa alla nascita; fronte prominente o bozze frontali; asimmetria corporea; difficoltà nell'alimentazione e/o basso BMI (1). Il 18.4 % (7 su 39) presentava 4 criteri su 6, il 36.8 % (14 su 39) 5 su 6, ed il 44,8 % (17 su 39) 6 su 6 [Figura 3].

Successivamente è stata eseguita la diagnosi molecolare, da cui risultavano 19 soggetti (48.7 %) con ipometilazione della regione 11p15 del cromosoma 11, 18 (46.2 %) con disomia uniparentale del cromosoma 7 e 2 (5.1 %) con duplicazione di 11p15 [Figura 2].

L'età media all'ultima valutazione dei soggetti facenti parte del nostro campione clinico è 11.58 ± 10.07 anni.

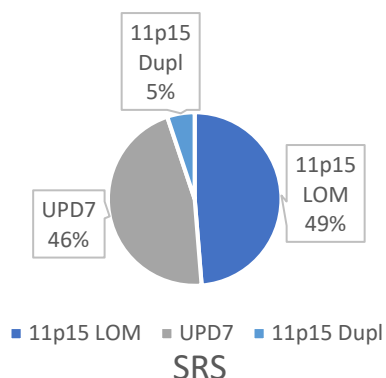


Figura 2: Principali alterazioni molecolari dei soggetti appartenenti al campione SRS

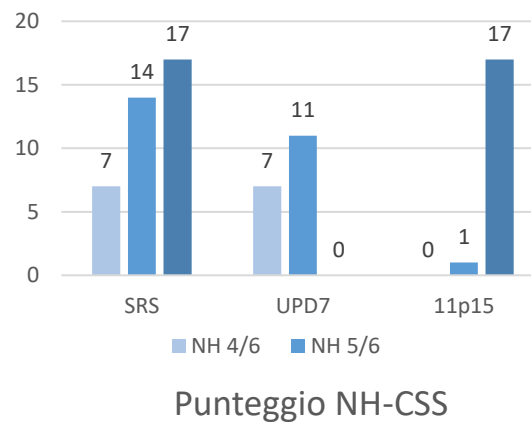


Figura 3: Punteggio NH-CSS nel gruppo SRS, poi diviso in UPD7 e 11p15

Il **primo campione di controllo** è costituito da 34 soggetti nati piccoli per l'età gestazionale (SGA-small for gestational age), 19 maschi (55.9%) e 15 femmine (44.1%).

Per essere classificati come SGA, i bambini devono presentare alla nascita un peso e/o una lunghezza inferiore a quelli attesi per l'età gestazionale e il sesso. Anche se in letteratura è definito SGA un neonato con peso inferiore al 10° centile, in endocrinologia pediatrica si considera piccolo per l'età gestazionale il neonato con lunghezza e/o peso inferiore al 3° centile (-2 SDS) (69).

Gli SGA possono essere suddivisi in 3 gruppi:

- Bambini che hanno mantenuto una crescita ridotta per tutta la gestazione.

Si tratta di soggetti con peso e/o statura al di sotto della norma per età e sesso, ma altrimenti sani;

- Bambini la cui crescita intrauterina è stata normale nella prima parte della gravidanza, ma ha subito un rallentamento nella seconda parte, dovuto a mancanza di nutrienti ed ossigeno necessari al corretto sviluppo. Si parla in questo caso di IUGR (intrauterine growth restriction);
- Bambini la cui crescita è stata rallentata durante la gestazione a causa di anomalie strutturali e/o cromosomiche, errori metabolici congeniti o infezioni fetali.

I soggetti inclusi nel nostro studio fanno parte del primo gruppo: pazienti sani ma con peso e/o lunghezza alla nascita inferiore alle -2 SDS.

Di questi, il 47.1 % (16 su 34) è nato SGA per peso, il 20.6 % (7 su 34) per lunghezza e il 32.3 % (11 su 34) per entrambi [Figura 4].

L'età media all'ultima valutazione dei soggetti appartenenti al nostro primo gruppo di controllo è 13.58 ± 2.87 anni.

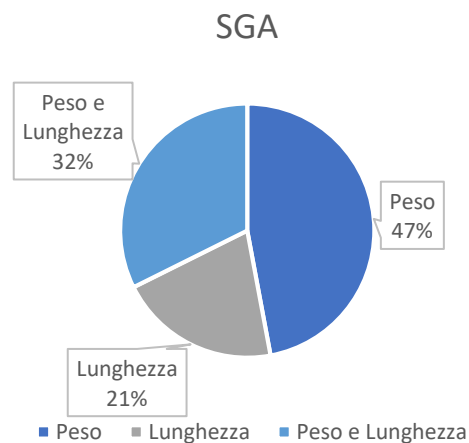


Figura 4: Percentuale di bambini nati SGA per peso, lunghezza o entrambi appartenenti al nostro studio

Il **secondo campione di controllo** è costituito da 44 bambini nati adeguati per l'età gestazionale (AGA-appropriate for gestational age), ossia neonati con peso e lunghezza compresi tra il 10° e il 90° percentile (69), 18 maschi (40.9%) e 26 femmine (59.1%).

L'età media all'ultima valutazione dei soggetti appartenenti a questo gruppo è 6.91 $\pm$ 1.40 anni.

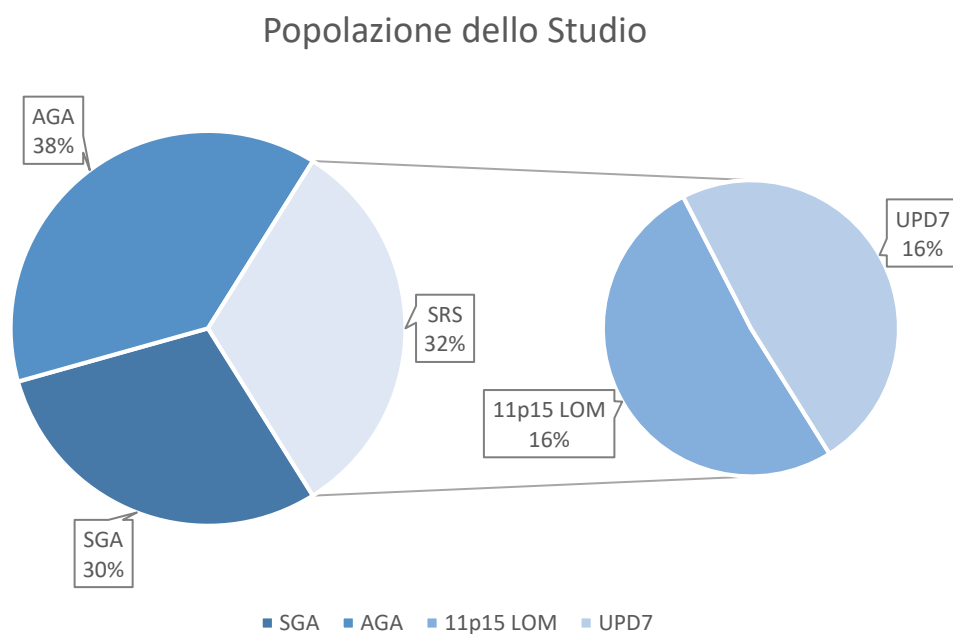


Figura 5: Percentuale dei campioni appartenenti al nostro studio.

		N° pazienti	Sesso		Età (y) Media ± DS, Mediana (Range)
			M	F	
SRS		39	18	21	11.58 ± 10.07; 8.11 (0.90, 48.0)
	11p15	19	10	10	12.03 ± 11.95; 7.56 (0.90, 48.0)
	UPD7	18	8	10	9.84 ± 7.50; 7.67 (1.28, 27.90)
SGA		34	19	15	13.58 ± 2.87; 14.15 (5.22, 19.10)
AGA		44	18	26	6.91 ± 1.42; 6.51 (4.97, 9.50)

Tabella 4: principali caratteristiche demografiche ed età all'ultima valutazione dei pazienti inclusi nello studio.

2.3 Strumenti Di Misurazione

Tutti i dati sono stati raccolti durante le visite programmate presso il Day Hospital Auxo-Endocrinologico o ricavati dalle cartelle dei pazienti ed inseriti sistematicamente in un foglio di calcolo di Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA).

2.3.1 Esame Obiettivo

I dati relativi ai principali parametri auxo-endocrinologici alla nascita sono stati ricavati, quando presenti, da referti ospedalieri portati in visione dalla famiglia.

L'altezza è stata misurata al millimetro attraverso lo stadiometro di Harpenden.

Il peso è stato valutato all'ettogrammo attraverso bilancia Tanita (TANITA Corporation, Tokyo, Japan).

La valutazione dello stadio puberale è stata eseguita attraverso palpazione manuale del seno nelle femmine e misurazione del volume testicolare attraverso orchidometro di Prader nei maschi, e classificato secondo gli "Stadi di Tanner":

classificazione obiettiva che permette di valutare lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari e quindi lo sviluppo puberale. Vengono presi in considerazione: pene, scroto e testicoli nel maschio; seno nella femmina; peli pubici in entrambi i sessi (70). Lo stadio 1 corrisponde allo stadio prepuberale, mentre lo stadio 5 rappresenta lo sviluppo completo.

Nelle femmine, la comparsa di telarca, ossia del bottone mammario, rappresenta l'ingresso nello stadio 2 di Tanner e l'avvio puberale. Con l'avanzare della pubertà, il tessuto ghiandolare mammario aumenta di volume e cambia forma.

Nei maschi, lo sviluppo puberale inizia con l'incremento del volume testicolare superiore a 4 ml bilaterale, che rappresenta l'ingresso nello stadio 2 di Tanner.

Caratteristiche cliniche dettagliate dei vari stadi:

- **Peli pubici** (sia nel maschio che nella femmina):

- Stadio 1: assenza di peluria;
- Stadio 2: peli sottili, soffici, lunghi e poco pigmentati, localizzati soprattutto sulle grandi labbra nelle femmine e alla base del pene nei maschi;
- Stadio 3: peli più scuri, grossi, ruvidi e arricciati, sparsi sul pube;
- Stadio 4: peli di tipo adulto ma sparsi in un'area minore rispetto a quella dell'adulto;
- Stadio 5: peli di tipo adulto per qualità e quantità

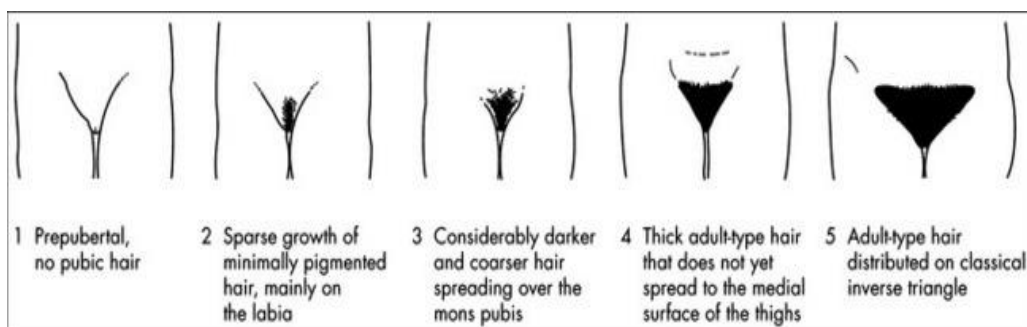


Figura 6: Stadi di Tanner per lo sviluppo dei peli pubici nelle femmine, Clinical Gate - Adolescent Health and Development

- Sviluppo del seno:

- Stadio 1: assenza di tessuto ghiandolare;
- Stadio 2: comparsa del bottone mammario, palpabile al di sotto dell'areola (primo segno di avvio puberale nella femmina);
- Stadio 3: accrescimento mammario e dell'areola, senza separazione dei loro contorni;
- Stadio 4: areola e papille diventano sporgenti;
- Stadio 5: mammella di aspetto adulto, con iperpigmentazione areolare, sviluppo papillare e protrusione del capezzolo.

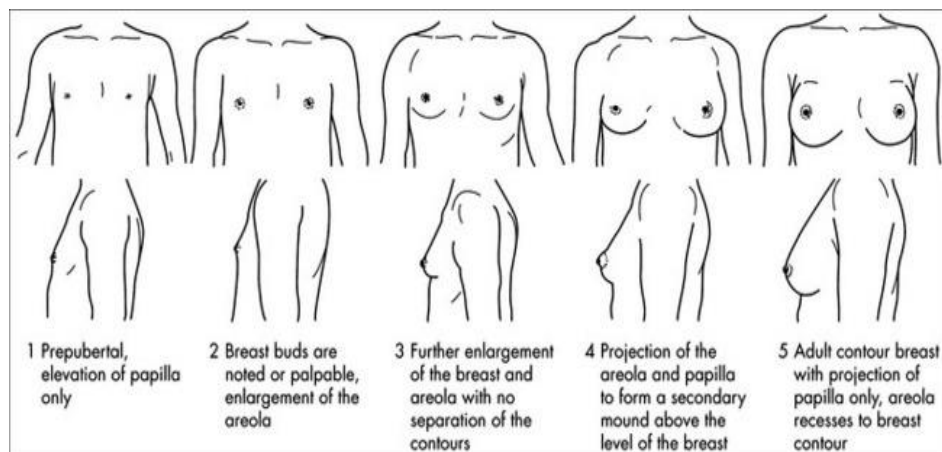


Figura 7: Stadi di Tanner per lo sviluppo del seno nelle femmine, Clinical Gate - Adolescent Health and Development

- Genitali esterni maschili:

- Stadio 1: volume testicolare < 4 ml, scroto e pene di aspetto infantile;
- Stadio 2: ingrossamento di scroto e testicoli, volume testicolare tra 4 e 8 ml, la cute scrotale assume una colorazione più intensa, il pene ha caratteristiche infantili;

- Stadio 3: ulteriore crescita di scroto e testicoli, volume testicolare tra 9 e 12 ml, aumento delle dimensioni del pene, principalmente in lunghezza;
- Stadio 4: volume testicolare tra 13 e 19 ml, aumento del pene, soprattutto in spessore, con evidente sviluppo del glande, iperpigmentazione della cute scrotale;
- Stadio 5: volume testicolare > 20 ml, genitali adulti per dimensioni e forma.

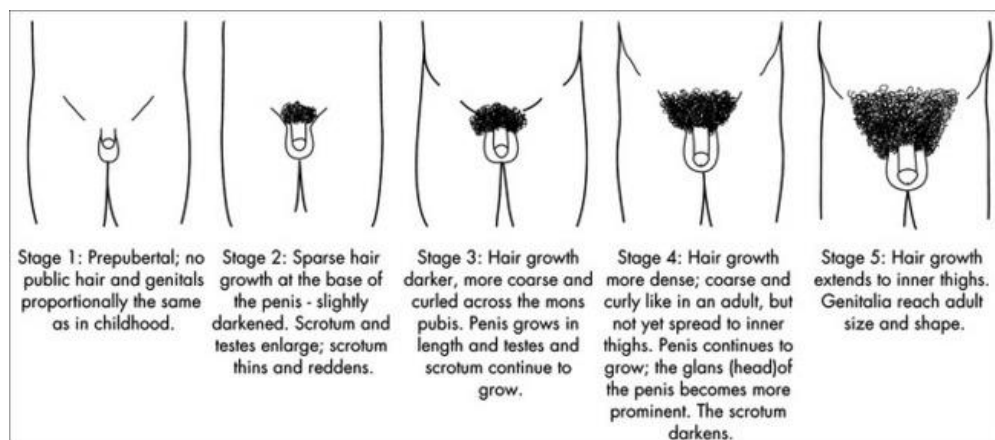


Figura 8: Stadi di Tanner per lo sviluppo puberale nei maschi, Clinical Gate - Adolescent Health and Development

2.3.2 Esami Di Laboratorio

Profilo Lipidico:

I livelli di colesterolo totale, HDL, LDL e trigliceridi sono stati misurati utilizzando un test enzimatico colorimetrico in fase omogenea (Roche, Milan, Italy).

- **Colesterolo Totale:** composto organico appartenente alla famiglia dei lipidi steroidi che, all'interno dell'organismo, svolge diverse funzioni biologiche, rappresenta infatti una componente fondamentale delle membrane cellulari, di cui regola fluidità e permeabilità, ed è inoltre il precursore della vitamina D, dei sali biliari e degli ormoni steroidei. Quando, però, si ritrova in concentrazioni superiori alla norma nel sangue, rappresenta un pericolo per

la salute, in quanto è il principale substrato delle placche aterosclerotiche, fattore di rischio per lo sviluppo di patologie cardiovascolari e cerebrovascolari.

È dato dalla somma delle concentrazioni nel sangue di colesterolo HDL, LDL e VLDL (deputato principalmente al trasporto dei trigliceridi).

I valori sono considerati normali tra 120 e 220 mg/dl, ottimali se inferiori a 200 mg/dl. Se superiori a 220 mg/dl, sono da considerarsi alti o patologici. Nel bambino il cutoff di normalità è ridotto a 160 mg/dl.

- **Colesterolo HDL** (high density lipoproteins): colesterolo trasportato da lipoproteine ad alta densità, definito anche “buono”. Le HDL recuperano il colesterolo dai tessuti per riportarlo al fegato, sono quindi responsabili della rimozione del composto in eccesso dal circolo.

Per questa tipologia di colesterolo, sono preferibili valori elevati, ottimali se superiori a 60 mg/dl, mentre valori troppo bassi, se inferiori a 40 mg/dl, espongono ad un maggior rischio cardio/cerebrovascolare.

- **Colesterolo LDL** (low density lipoproteins): colesterolo trasportato da lipoproteine a bassa densità, definito anche “cattivo”. Le LDL trasportano il colesterolo dal fegato alle diverse cellule dell’organismo, ma, quando questo è in eccesso, lo depositano lungo la parete delle arteriole, andando così ad aumentare il rischio cardio/cerebrovascolare.

Nel bambino, si considerano ottimali valori inferiori a 110 mg/dl, alti fra 110 e 129 mg/dl, molto alti se superiori a 130 mg/dl.

- **Trigliceridi:** lipidi costituiti da una molecola di glicerolo unita a tre acidi grassi. Nel nostro organismo rappresentano i principali componenti del

tessuto adiposo, nel quale vengono accumulati all'interno degli adipociti. Oltre ad essere un'importante riserva energetica, svolgono anche il ruolo di isolanti termici, andando a creare una barriera naturale contro le basse temperature. Vengono trasportati nel sangue grazie alle lipoproteine VLDL. Nei pazienti pediatrici la trigliceridemia è considerata normale se inferiore a 90 mg/dl, borderline tra 90 e 129 mg/dl, elevata se superiore a 130 mg/dl. Un'eccessiva quantità circolante di trigliceridi espone ad un maggior rischio cardiovascolare, riguardante in particolare le coronarie. Inoltre, concentrazioni particolarmente elevate, superiori a 1000 mg/dl, aumentano di molto il rischio di sviluppare una pancreatite acuta.

Profilo glucidico:

- **Glicemia basale:** concentrazione di glucosio nel plasma in condizioni di digiuno. I valori normali sono compresi tra 60 e 100 mg/dl. Valori di glicemia a digiuno leggermente superiori alla norma, compresi tra 100 e 125 mg/dl, ma non abbastanza per diagnosticare il diabete (≥ 126 mg/dl), indicano una condizione di iniziale alterazione del metabolismo del glucosio, definita alterata glicemia a digiuno, caratterizzata dal rischio di progressione a diabete vero e proprio.
- **Insulinemia basale:** concentrazione di insulina, ormone prodotto dalle cellule beta del pancreas in risposta allo stimolo indotto dal glucosio, presente nel plasma in condizioni di digiuno. Valori normali sono compresi tra 5 e 25 UU/ml.
- **Emoglobina glicata (Hb_{a1c}):** emoglobina a cui è legato in maniera irreversibile il glucosio; fornisce una valida indicazione relativa alla

quantità di glucosio presente nel sangue nei 2-3 mesi precedenti al test, in quanto lo zucchero rimane legato irreversibilmente al globulo rosso per tutta la durata della vita di quest'ultimo, ossia 90-120 giorni. Permette di valutare l'eventuale presenza o l'andamento medio della malattia diabetica.

Dosaggi di HbA1c $\geq 6,5\%$ identificano una condizione di diabete, mentre valori compresi tra 5,4% e 6,5% determinano una situazione conosciuta come "pre-diabete" (71).

2.3.3 OGTT o Test Da Carico Orale Di Glucosio

Esame che misura la capacità delle cellule dell'organismo di utilizzare il glucosio prelevandolo dal sangue.

Viene eseguito prevalentemente per lo screening e la diagnosi di diabete mellito e intolleranza glucidica, uno stato prediabetico con rischio di evoluzione in diabete conclamato negli anni a venire.

Si effettua al mattino a digiuno, attraverso la somministrazione di una soluzione contenente 75g di glucosio disciolti in 250-300 ml d'acqua, in seguito ad un prelievo per determinare la glicemia basale.

Ha una durata di 2 ore, durante le quali il paziente viene invitato a rimanere a riposo.

In questo arco di tempo la glicemia viene misurata ad intervalli regolari, solitamente dopo 30, 60, 90 e 120 minuti dall'ingestione della soluzione.

L'esame non ha controindicazioni od effetti collaterali importanti, ad esclusione di occasionale nausea e vomito.

Dopo 120 minuti, se i valori di glicemia sono:

- inferiori o uguali a 139 mg/dl, il test risulta nella norma;
- compresi tra 140 e 199 mg/dl, si pone diagnosi di intolleranza glucidica;

- superiori a 200 mg/dl, si pone diagnosi di diabete mellito.

L'alterata tolleranza al glucosio è una condizione da monitorare nel tempo, in quanto si può avere un'evoluzione a diabete conclamato, ma anche perché comporta un maggior rischio cardiovascolare rispetto alle persone normoglicemiche.

	0h	2h
Valori normali (mg/dl)	<110	<140
Alterata glicemia a digiuno (mg/dl)	110-126	
Intolleranza glucidica		140-200
Diabete mellito	>126	>200

Figura 2: criteri WHO per l'interpretazione dell'OGTT, modificato

2.3.4 HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance)

SCORE

Indice utilizzato per valutare l'insulino-resistenza, condizione in cui l'insulina non riesce ad esercitare la sua funzione per una carenza numerica o funzionale dei suoi recettori presenti sulla superficie delle cellule, che non riescono così ad internalizzare il glucosio. Si determina conseguentemente un aumento della glicemia plasmatica, sia a digiuno che dopo carico orale di glucosio (OGTT).

La resistenza all'azione dell'insulina è un segno precoce del rischio di diabete, che può divenire conclamato anche anni in seguito alla diagnosi.

L'HOMA-IR si basa su un modello omeostatico matematico che considera le concentrazioni sieriche di glucosio e insulina a digiuno (72).

L'equazione utilizzata per il calcolo è la seguente:

$$HOMA - IR = \frac{Glucosio (mg/dl) \times Insulina}{405}$$

oppure

$$HOMA - IR = \frac{Glucosio (mmol/l) \times Insulina}{22.5}$$

Fornisce un'idea di come il corpo risponde, attraverso la produzione di insulina, alle variazioni della concentrazione plasmatica di glucosio.

Valori superiori a 1.9 sono indicativi di iniziale insulino-resistenza, quando superano 2.9 si parla di resistenza significativa.

In pediatria è di fondamentale importanza il calcolo delle deviazioni standard, attraverso la correlazione dei risultati ottenuti con il sesso e lo stadio di sviluppo puberale dei soggetti in esame, per valutare quanto il soggetto si discosta dalla media della popolazione costituita da soggetti con pari stadio puberale e sesso.

2.3.5 DXA (Dual-energy X-ray absorptiometry) o Densitometria

Ossea

Metodica diagnostica semplice, veloce e non invasiva, che, attraverso l'utilizzo di una bassa dose di radiazioni ionizzanti, permette di stabilire quanti grammi di calcio e altri minerali sono presenti nel segmento osseo misurato e di misurare quindi la densità minerale dell'osso.

Il risultato densitometrico verrà poi confrontato con quello medio di soggetti adulti e sani dello stesso sesso e di età pari ai 25-30 anni (momento in cui viene raggiunto

il picco di massa ossea), ricavando il così detto T-Score, e con quello medio di soggetti di pari età e sesso, ricavando lo Z-Score. Valori di T-Score superiori o uguali a -1 rappresentano la normalità, inferiori a -1 invece determinano diversi quadri di densità ossea ridotta, da un quadro di osteopenia (per valori tra -1 e -2,5) ad un quadro di osteoporosi (con valori < -2.5).

Normalmente i bambini presentano una massa ossea inferiore a quella degli adulti, quindi, per evitare di sottostimare la BMD che comporterebbe una diagnosi errata di osteopenia, si utilizza lo Z-Score.

Grazie alla DXA si possono anche ottenere informazioni utili relative alla composizione corporea, distinta in massa grassa e massa magra, espressa in Kg o in valore percentuale totale o distrettuale.

La densitometria ossea è quindi uno strumento di fondamentale importanza nella gestione delle patologie metaboliche dell'osso, ma anche nella valutazione clinica di patologie che coinvolgono l'intero metabolismo e che possono indurre alterazioni della massa corporea e della percentuale di grasso, grazie allo studio della composizione corporea (73).

In pediatria viene utilizzata per:

- a. diagnosticare condizioni di bassa densità minerale ossea in coorti a rischio di osteoporosi, come ad esempio pazienti con patologie croniche;
- b. monitorare gli interventi terapeutici intrapresi in pazienti con patologie che li espongono al rischio di fratture spontanee;

- c. monitorare l'impatto di fattori aggiunti come integrazione con Vitamina D, attività fisica, trattamento con steroidi sessuali in soggetti con ipogonadismo ecc.;
- d. predire possibili fratture spontanee in coorti rischio di scarsa salute ossea.

Nel nostro studio è stata effettuata una valutazione con DXA (Lunar Prodigy, version 13, GE Healthcare, Madison, WI) attraverso cui sono state misurate massa grassa, in particolare al tronco (% e gr), del corpo totale (% e gr), delle gambe e degli arti (gr), massa magra al tronco (gr) e densità minerale ossea, in particolare BMD lombare (L1-L4) con Z-score L1-L4, e BMD del corpo totale con Z-score TBLH.

2.3.6 Radiografia del Carpo

Importante per valutare la maturazione scheletrica.

Attraverso una semplice radiografia di polso e mano sinistra, si va a valutare l'età ossea (EO) del soggetto esaminato, determinata grazie a strumenti come l'atlante di Greulich & Pyle, che permette di confrontare la radiografia acquisita con radiografie standard di soggetti di sesso maschile e femminile, di varie età.

Si valuta la presenza o meno dei nuclei di ossificazione delle ossa del carpo, l'ampiezza epifisaria delle falangi, e la maturazione di radio e ulna.

L'età ossea rilevata viene poi confrontata con l'età cronologica (EC) del soggetto, e potrà risultare:

- adeguata, quando EO ed EC coincidono;
- ritardata, quando l'età ossea è minore di quella cronologica;
- accelerata, se l'età ossea è maggiore rispetto all'età cronologica.

La maturazione dell'osso ci fornisce un'idea della “vera” età biologica dell'individuo, in quanto se, ad esempio, l'età ossea risultasse ritardata rispetto alla cronologica, l'arresto della crescita avverrebbe più tardivamente rispetto alla norma; per questo non ci deve mettere in allarme un bambino che si presenta con bassa statura ma con EO ritardata rispetto alla EC, in quanto è probabile che raggiunga il suo target genetico, anche se più tardivamente rispetto ai coetanei.

Al contrario, se l'EO risultasse accelerata, si potrebbe andare incontro ad un arresto precoce con conseguenze significative sulla prognosi staturale dell'adulto.

Nel nostro studio è stata valutata l'età ossea in corrispondenza di tre età cronologiche: 7, 9 ed 11 anni.

2.3.7 Analisi Statistica

Il campione è stato analizzato tramite statistiche descrittive, utilizzando media, deviazioni standard, mediana e range per le variabili quantitative e frequenze assolute e percentuali per quelle categoriali.

I risultati sono stati sintetizzati in grafici e tabelle.

Per tutte le variabili selezionate sono stati confrontati i soggetti SRS (poi divisi in UPD7 e 11P15) con i controlli sani nati SGA e AGA.

Le differenze nelle variabili quantitative sono state valutate tramite test non parametrico di Mann–Whitney (o test della somma dei ranghi) che si applica nel caso in cui si chiede di confrontare le medie dei valori di due gruppi che non seguono una distribuzione normale.

Le differenze tra i gruppi per le variabili qualitative, invece, sono state studiate con i test Chi-quadrato (per frequenze maggiori o uguali a 5) o test esatto di Fisher (per frequenze basse).

Per porre in relazione tra loro le variabili quantitative è stata utilizzata la correlazione di Pearson. Per quanto riguarda invece le variabili binarie, non essendo possibile effettuare la correlazione, l'unico modo per poterle mettere in relazione con variabili quantitative è stato attraverso il test non parametrico di Mann-Whitney, mentre è stato utilizzato il test esatto di Fisher per metterle in relazione con le variabili qualitative.

Il livello di significatività è stato fissato $p < 0.05$, tutte le analisi sono state condotte con il software STATA vers.13 (StataCorp Release 13. College Station, TX).

3 RISULTATI

Le tabelle 5 (a-c) riportano un confronto delle caratteristiche principali della popolazione dello studio, in cui per ogni campione (SRS, poi divisi in UPD7 e 11p15, SGA e AGA) sono state calcolate media, deviazioni standard, mediana e range.

Caratteristiche	SRS		SGA	
Pazienti (n)	39		34	
	Media ± DS	Mediana (Range); (Tot)	Media ± DS.	Mediana (Range); (Tot)
Lunghezza alla nascita (SDS)	-2.68 ± 1.18	-2.53 (-5.30, -0.05) (32)	-2.28 ± 0.91	-2.27 (-3.74, 0.24) (24)
Peso alla nascita (SDS)	-2.36 ± 0.80	-2.20 (-4.25, -0.77); (37)	-2.23 ± 0.53	-2.26 (-3.53, -0.77) (34)
Circonferenza cranica alla nascita (SDS)	-0.58 ± 0.82	-0.53 (-2.70, 1.30); (22)	-1.26 ± 0.72	-1.28 (-2.94; 0.39); (16)
BMI pre-terapia con rhGH (SDS)	-1.58 ± 1.56	-1.80 (-4.50, 0.64); (11)	-1.20 ± 0.71	-1.23 (-2.34, 0.60); (22)
Delta dal TG pre-terapia con rhGH (SDS)	-2.12 ± 1.49	-1.90 (-5.50, 0.40); (31)	-1.26 ± 1.16	-1.13 (-3.50, 1.10); (33)
Altezza all'ultima DXA (SDS)	-2.05 ± 1.33;	-2.00 (-5.00, 0.30); (31)	-2.13 ± 1.0	-2.00 (-5.10, -0.30); (34)
BMI all'ultima DXA (SDS)	-1.28 ± 1.53	-1.37 (-5.94, 2.50); (31)	-0.66 ± 1-22	-0.78 (-3.28, 3.12); (34)
Grasso tronco all'ultima DXA (%)	25.9 ± 11.2	24.8 (9.9, 54.6); (31)	22.43 ± 10.93	19.45 (9.50, 52.10); (34)
Grasso tronco all'ultima DXA (gr)	3914 ± 3443	2538 (503, 15466); (31)	3737 ± 3928	2706 (807, 21811); (34)
Magro tronco all'ultima DXA (gr)	8990 ± 3712	8242 (3879, 16423); (31)	10681 ± 4109	10340 (4200, 20944); (34)
Grasso TBLH all'ultima DXA (%)	28.4 ± 7.5	29.4 (13.9, 45.2); (24)	26.4 ± 9.3	23.8 (12.0, 49.8); (34)
Grasso TBLH all'ultima DXA (gr)	6223 ± 4304	4834 (1533, 15359); (24)	8210 ± 7432	6380 (2059, 42763); (34)
Magro TBLH all'ultima DXA (gr)	14330 ± 7372	12357 (5517, 33260); (24)	20238 ± 9084	19297 (6089, 44820); (34)
BMD L1-L4 all'ultima DXA (gr/cm2)	0.790 ± 0.266	0.745 (0.409, 1.261); (31)	0.740 ± 0.309	0.751 (-0.647, 1.346); (34)
Z-score L1-L4 all'ultima DXA	-0.6 ± 1.1	-1.0 (-2.40, 2.20); (29)	-0.95 ± 0.96	-1.00 (-2.50, 1.60); (33)
BMD TBLH all'ultima DXA (gr/cm2)	0.599 ± 0.171	0.567 (0.369, 0.829); (24)	0.698 ± 0.163	0.683 (0.400, 1.208); (34)
Z-score TBLH all'ultima DXA	-0.9 ± 1.0	-1.0 (-2.4, 1.0); (28)	-1.15 ± 0.86	-1.20 (-2.40, 1.20); (33)
Età avvio pubertà (y)	10.1 ± 1.7	10.0 (7.0, 13.0) (15)	11.5 ± 1.36	11.0 (9.0, 14.0); (25)

Tabella 5a: Caratteristiche cliniche, confronto di media, DS, mediana e range tra SRS vs SGA

Caratteristiche	SRS				SGA	
	UPD7		11P15			
Pazienti (n)	18		19		34	
	Media ± DS	Mediana (Range); (Tot)	Media ± DS	Mediana (Range); (Tot)	Media ± DS	Mediana (Range); (Tot)
Lunghezza alla nascita (SDS)	-2.10 ± 0.96	-2.10 (-4.20, -0.05); (16)	-3.26 ± 1.12	-3.31 (-5.30, -1.46); (16)	-2.28 ± 0.91	-2.27 (-3.74, 0.24) (24)
Peso alla nascita (SDS)	-1.98 ± 0.75	-1.87 (-3.70, -0.77); (17)	-2.69 ± 0.73	-2.70 (-4.25, -1.60); (18)	-2.23 ± 0.53	-2.26 (-3.53, -0.77) (34)
Circonferenza cranica alla nascita (SDS)	-0.61 ± 0.94	-0.52 (-2.70, 0.96); (10)	-0.55 ± 0.75	-0.53 (-1.50, 1.30); (12)	-1.26 ± 0.72;	-1.28 (-2.94; 0.39); (16)
BMI pre-terapia con rhGH (SDS)	-1.94 ± 1.75	-2.10 (-4.50, -0.15); (5)	-1.28 ± 1.49	-1.45 (-3.14, 0.64); (6)	-1.20 ± 0.71	-1.23 (-2.34, 0.60); (22)
Delta dal TG pre-terapia con rhGH (SDS)	-1.95 ± 1.29	-1.70 (-5.00, 0.40); (15)	-2.12 ± 1.62	-1.90 (-5.50, 0.00); (15)	-1.26 ± 1.16	-1.13 (-3.50, 1.10); (33)
Altezza all'ultima DXA (SDS)	-1.68 ± 1.15	-2.00 (-3.50, 0.30); (15)	-2.19 ± 1.32	-1.90 (-4.90, -0.50); (14)	-2.13 ± 1.0	-2.00 (-5.10, -0.30); (34)
BMI all'ultima DXA (SDS)	-1.56 ± 0.89	-1.70 (-3.20, -0.15); (15)	-1.09 ± 2.07	-1.04 (-5.94, 2.50); (14)	-0.66 ± 1.22	-0.78 (-3.28, 3.12); (34)
Grasso tronco all'ultima DXA (%)	21.8 ± 8.0	22.0 (9.9, 37.6); (15)	28.4 ± 12.8	26.5 (10.1, 54.6); (14)	22.43 ± 0.93	19.45 (9.50, 52.10); (34)
Grasso tronco all'ultima DXA (gr)	2759 ± 2314	2097 (648, 8142); (15)	4594 ± 4145	3717 (503, 15466); (14)	3737 ± 3928;	2706 (807, 21811); (34)
Magro tronco all'ultima DXA (gr)	8596 ± 3853	7095 (3879, 14854); (15)	9031 ± 3809	8925 (4418, 16423); (14)	10681 ± 4109	10340 (4200, 20944); (34)
Grasso TBLH all'ultima DXA (%)	26.3 ± 7.5	27.1 (13.9, 38.9); (12)	30.1 ± 7.4	30.6 (19.0, 45.2); (11)	26.4 ± 9.3	23.8 (12.0, 49.8); (34)
Grasso TBLH all'ultima DXA (gr)	4867 ± 3700	4184 (1533, 15359); (12)	7036 ± 4390	5583 (1984, 13919); (11)	8210 ± 7432	6380 (2059, 42763); (34)
Magro TBLH all'ultima DXA (gr)	12716 ± 5985	10780 (5517, 24107); (12)	15240 ± 8532	14367 (6684, 33260); (11)	20238 ± 9084	19297 (6089, 44820); (34)
Z-score L1-L4 all'ultima DXA	-0.68 ± 1.09	-1.00 (-2.30, 1.40); (14)	-0.5 ± 1.2	-0.4 (-2.2, 2.2); (13)	-0.95 ± 0.96	-1.00 (-2.50, 1.60); (33)
Z-score TBLH all'ultima DXA	-1.28 ± 0.69	-1.30 (-2.10, -0.20); (13)	-0.6 ± 1.0	-0.6 (-2.4, 1.0); (13)	-1.15 ± 0.86	-1.20 (-2.40, 1.20); (33)
BMD L1-L4 all'ultima DXA (gr/cm2)	0.74 ± 0.26	0.62 (0.47, 1.25); (15)	0.814 ± 0.279	0.819 (0.409, 1.261); (14)	0.740 ± 0.309	0.751 (-0.647, 1.346); (34)
BMD TBLH all'ultima DXA (gr/cm2)	0.55 ± 0.14	0.54 (0.38, 0.84); (12)	0.635 ± 0.193	0.641 (0.369, 0.892); (11)	0.698 ± 0.163	0.683 (0.400, 1.208); (34)
Età avvio pubertà (y)	9.5 ± 1.1	9.5 (8.0, 11.0) (6)	10.6 ± 2.1	11.0 (7.0, 13.0); (7)	11.5 ± 1.36	11.0 (9.0, 14.0); (25)

Tabella 5b: Caratteristiche cliniche, confronto di media, DS, mediana e range tra UPD7 vs 11p15 vs SGA

Caratteristiche	SRS		SGA		AGA	
Pazienti (n)	39		34		44	
	Media ± DS	Mediana (Range); (Tot)	Media ± DS	Mediana (Range); (Tot)	Media ± DS	Mediana (Range); (Tot)
Peso alla nascita (SDS)	-2.36 ± 0.80	-2.20 (-4.25, -0.77); (37)	-2.23 ± 0.53	-2.26 (-3.53, -0.77) (34)	-0.23 ± 0.81	-0.30 (-1.48, 3.38); (44)
Circonferenza cranica alla nascita (SDS)	-0.58 ± 0.82	-0.53 (-2.70, 1.30); (22)	-1.26 ± 0.72	-1.28 (-2.94; 0.39); (16)	0.08 ± 0.94	0.23 (-1.93, 2.45); (27)
Altezza all'ultima DXA (SDS)	-2.05 ± 1.33;	-2.00 (-5.00, 0.30); (31)	-2.13 ± 1.0	-2.00 (-5.10, -0.30); (34)	0.02 ± 1.35	0.40 (-2.60, 2.80); (44)
BMI all'ultima DXA (SDS)	-1.28 ± 1.53	-1.37 (-5.94, 2.50); (31)	-0.66 ± 1.22	-0.78 (-3.28, 3.12); (34)	-0.12 ± 1.19	-0.05 (-2.92, 2.05); (44)
Grasso tronco all'ultima DXA (%)	25.9 ± 11.2	24.8 (9.9, 54.6); (31)	22.43 ± 10.93	19.45 (9.50, 52.10); (34)	19.58 ± 10.38	17.65 (4.40, 49.00); (44)
Grasso tronco all'ultima DXA (gr)	3914 ± 3443	2538 (503, 15466); (31)	3737 ± 3928	2706 (807, 21811); (34)	2223 ± 1965	1503 (275, 10819); (44)
Magro tronco all'ultima DXA (gr)	8990 ± 3712	8242 (3879, 16423); (31)	10681 ± 4109	10340 (4200, 20944); (34)	7858 ± 1553	7615 (4669, 11270); (44)
Grasso TBLH all'ultima DXA (%)	28.4 ± 7.5	29.4 (13.9, 45.2); (24)	26.4 ± 9.3	23.8 (12.0, 49.8); (34)	23.2 ± 10.0	21.6 (6.8, 49.7); (44)
Grasso TBLH all'ultima DXA (gr)	6223 ± 4304	4834 (1533, 15359); (24)	8210 ± 7432	6380 (2059, 42763); (34)	5093 ± 4011	3426 (772, 22094); (44)
Magro TBLH all'ultima DXA (gr)	14330 ± 7372	12357 (5517, 33260); (24)	20238 ± 9084	19297 (6089, 44820); (34)	14775 ± 3393	14018 (7791, 22346); (44)
Z-score L1-L4 all'ultima DXA	-0.6 ± 1.1	-1.0 (-2.40, 2.20); (29)	-0.95 ± 0.96	-1.00 (-2.50, 1.60); (33)	-0.27 ± 1.28	-0.30 (-4.30, 2.70); (43)
Z-score TBLH all'ultima DXA	-0.9 ± 1.0	-1.0 (-2.4, 1.0); (28)	-1.15 ± 0.86	-1.20 (-2.40, 1.20); (33)	0.09 ± 1.10	0.20 (-2.40, 3.00); (43)
BMD L1-L4 all'ultima DXA (gr/cm2)	0.790 ± 0.266	0.745 (0.409, 1.261); (31)	0.740 ± 0.309	0.751 (-0.647, 1.346); (34)	0.644 ± 0.111	0.644 (0.343, 0.929); (44)
BMD TBLH all'ultima DXA (gr/cm2)	0.599 ± 0.171	0.567 (0.369, 0.829); (24)	0.698 ± 0.163	0.683 (0.400, 1.208); (34)	0.67 ± 0.08	0.66 (0.52, 0.86); (44)

Tabella 5c: Caratteristiche cliniche, confronto di media, DS, mediana e range tra SRS vs SGA vs AGA

Le tabelle 6 (a-d) riportano media, deviazioni standard, mediana e range delle principali caratteristiche cliniche di ogni gruppo diviso per sesso.

<i>Caratteristiche</i>	<i>Maschi</i>					
	<i>SRS</i>		<i>UPD7</i>		<i>11p15</i>	
Pazienti (n)	18		8		9	
	Media ± DS	Mediana (Range); (Tot)	Media ± DS	Mediana (Range); (Tot)	Media ± DS.	Mediana (Range); (Tot)
Lunghezza alla nascita (SDS)	-2.72 ± 1.16	-3.12 (-4.49, -0.05); (16)	-2.41 ± 1.34	-2.65 (-4.20, -0.05); (7)	-2.96 ± 0.95	-3.12 (-4.49, -1.46); (9)
Peso alla nascita (SDS)	-2.48 ± 0.75	-2.40 (-4.25, -1.21); (17)	-2.26 ± 0.85	-1.93 (-3.70, -1.21); (7)	-2.60 ± 0.65	-2.55 (-4.25, -2.00); (9)
Circonferenza cranica alla nascita (SDS)	-0.81 ± -0.76	-0.50 (-2.70, -0.18); (11)	-1.07 ± 1.18	-0.71 (-2.70, -0.18); (4)	-0.66 ± 0.41	-0.50 (-1.50, -0.19); (7)
BMI pre-terapia con rhGH (SDS)	-1.53 ± 1.12	-1.80 (-2.47, 0.20); (5)	-2.47	-2.47 (-2.47, -2.47); (1)	-1.29 ± 0.99	-1.45 (-2.46, 0.20); (4)
Delta dal TG pre-terapia con rhGH (SDS)	-2.59 ± 1.60	-2.80 (-5.00, 0.00); (14)	-2.88 ± 1.38	-2.80 (-5.00, -0.70); (6)	-2.04 ± 1.56	-2.80 (-4.00, 0.00); (7)
Altezza all'ultima DXA (SDS)	-1.96 ± 1.32	-1.90 (-5.00, 0.30); (14)	-2.15 ± 1.31	-2.40 (-3.50, 0.30); (6)	-1.37 ± 0.54	-1.40 (-1.90, -0.50); (7)
BMI all'ultima DXA (SDS)	-1.55 ± 1.75	-1.45 (-5.94, 2.13); (14)	-1.85 ± 0.38	-1.89 (-2.24, -1.30); (6)	-1.47 ± 2.30	-1.19 (-5.94, 2.13); (7)
Grasso tronco all'ultima DXA (%)	21.6 ± 11.4	20.3 (9.9, 43.7); (14)	18.3 ± 10.6	14.9 (9.9, 37.6); (6)	22.1 ± 10.7	22.5 (10.1, 43.7); (7)
Grasso tronco all'ultima DXA (gr)	2906 ± 2715	1714 (503, 8142); (14)	2272 ± 2911	1166 (648, 8142); (6)	2805 ± 2093	2378 (503, 6685); (7)
Magro tronco all'ultima DXA (gr)	8417 ± 4124	7175 (3879, 16423); (14)	7835 ± 4042	6033 (3879, 12979); (6)	8387 ± 4202	7920 (4418, 16423); (7)
Grasso TBLH all'ultima DXA (%)	26.4 ± 8.6	27.1 (13.9, 45.2); (13)	21.7 ± 7.0	21.8 (13.9, 29.4); (5)	28.4 ± 8.0	27.1 (19.0, 45.2); (7)
Grasso TBLH all'ultima DXA (gr)	5713 ± 4501	3844 (1533, 13919); (13)	2873 ± 1255	2311 (1533, 4524); (5)	6625 ± 4300	5583 (1984, 13919); (7)
Magro TBLH all'ultima DXA (gr)	14685 ± 8867	11786 (5517, 33260); (13)	11489 ± 7232	8359 (5517, 23795); (5)	15682 ± 9221	14367 (6684, 33260); (7)
Z-score L1-L4 all'ultima DXA	-0.8 ± 1.0	-0.8 (-2.4, 1.3); (12)	-0.7 ± 1.2	-1.1 (-1.9, 1.3); (5)	-0.68 ± 0.43	-0.40 (-1.30, -0.30); (5)
Z-score TBLH all'ultima DXA	-1.0 ± 0.6	-1.0 (-2.0, -0.2); (12)	-1.2 ± 0.7	-1.1 (-2.0, -0.2); (5)	-0.70 ± 0.28	-0.75 (-1.00, -0.30); (6)
BMD L1-L4 all'ultima DXA (gr/cm2)	0.705 ± 0.236	0.659 (0.409, 1.228); (14)	0.678 ± 0.288	0.566 (0.469, 1.228); (6)	0.698 ± 0.192	0.705 (0.409, 1.011); (7)
BMD TBLH all'ultima DXA (gr/cm2)	0.594 ± 0.187	0.601 (0.369, 0.892); (13)	0.504 ± 0.146	0.414 (0.379, 0.712); (5)	0.627 ± 0.184	0.641 (0.369, 0.892); (7)
Età avvio pubertà (y)	11.7 ± 1.0	12.0 (10.0, 13.0); (6)	10.0	10.0 (10.0, 10.0); (1)	12.0 ± 0.7	12.0 (11.0, 13.0); (4)

Tabella 6a: Media, DS, mediana e range delle principali caratteristiche cliniche nei maschi SRS, UPD7 e 11p15

Caratteristiche	Maschi			
	SGA		AGA	
Pazienti (n)	19		18	
	Media ± DS	Mediana (Range); (Tot)	Media ± DS.	Mediana (Range); (Tot)
Lunghezza alla nascita (SDS)	-2.00 ± 1.05	-2.09 (-3.46, 0.24); (13)		
Peso alla nascita (SDS)	-2.20 ± 0.55	-2,26 (-3.11, -0.77); (19)	-0.34 ± 0.63	-0.43 (-1.45, 0.62); (18)
Circonferenza cranica alla nascita (SDS)	-1.04 ± 0.62	-1.10 (-1.75, 0.39); (9)	0.09 ± 0.95	0.64 (-1.93, 0.96); (9)
BMI pre-terapia con rhGH (SDS)	-1.39 ± 0.57	-1.49 (-2.34, -0.35); (12)		
Delta dal TG pre-terapia con rhGH (SDS)	-0.97 ± 1.31	-0.80 (-3.50, 1.10); (19)		
Altezza all'ultima DXA (SDS)	-1.76 ± 0.73	-1.70 (-3.00, -0.30); (19)	-0.03 ± 1.26	0.40 (-1.70, 2.80); (18)
BMI all'ultima DXA (SDS)	-0.52 ± 1.34	-0.72 (-2.33, 3.12); (19)	-0.09 ± 1.20	0.10 (-2.92, 1.83); (18)
Grasso tronco all'ultima DXA (%)	19.84 ± 12.41	16.00 (9.50, 52.10); (19)	16.9 ± 9.5	14.4 (4.4, 34.8); (18)
Grasso tronco all'ultima DXA (gr)	3752 ± 5020	1834 (807, 21811); (19)	1964 ± 1503	1328 (275, 5423); (18)
Magro tronco all'ultima DXA (gr)	11215 ± 4667	10570 (5536, 20944); (19)	8337 ± 1503	7724 (6038, 10994); (18)
Grasso TBLH all'ultima DXA (%)	24.8 ± 11.1	19.4 (14.8, 49.8); (15)	20.2 ± 9.6	18.4 (6.8, 35.4); (18)
Grasso TBLH all'ultima DXA (gr)	8849 ± 10678	5201 (2059, 42763); (15)	4572 ± 3127	3296 (772, 10723); (18)
Magro TBLH all'ultima DXA (gr)	20492 ± 9822	19874 (9729, 43112); (15)	15672 ± 3414	14113 (10523, 22301); (18)
Grasso gambe all'ultima DXA (gr)	3522 ± 3746	2370 (934, 17142); (19)		
Z-score L1-L4 all'ultima DXA	-0.9 ± 0.9	-1.0 (-2.1, 1.0); (19)	-0.5 ± 0.8	-0.4 (-2.9, 0.7); (18)
Z-score TBLH all'ultima DXA	-0.9 ± 0.9	-1.1 (-2.2, 1.2); (19)	0.1 ± 0.9	0.2 (-1.9, 1.8); (18)
BMD L1-L4 all'ultima DXA (gr/cm2)	0.695 ± 0.380	0.702 (-0.647, 1.346); (19)	0.623 ± 0.089	0.605 (0.401, 0.784); (18)
BMD TBLH all'ultima DXA (gr/cm2)	0.702 ± 0.184	0.666 (0.459, 1.208); (19)	0.669 ± 0.066	0.647 (0.552, 0.789); (18)
Età avvio pubertà (y)	12.0 ± 1.4	12.0 (9.0, 14.0); (14)		

Tabella 6b: Media, DS, mediana e range delle principali caratteristiche cliniche nei maschi SGA e AGA

Caratteristiche	Femmine					
	SRS		UPD7		11p15	
Pazienti (n)	21		10		10	
	Media ± DS	Mediana (Range); (Tot)	Media ± DS	Mediana (Range); (Tot)	Media ± DS.	Mediana (Range); (Tot)
Lunghezza alla nascita (SDS)	-2.64 ± 1.25	-2.18 (-5.30, -0.77); (16)	-1.85 ± 0.49	-1.93 (-2.44, -0.77); (9)	-3.65 ± 1.20	-3.60 (-5.30, -1.75); (7)
Peso alla nascita (SDS)	-2.26 ± 0.84	-2.09 (-3.70, -0.77); (20)	-1.79 ± 0.65	-1.75 (-2.76, -0.77); (10)	-2.79 ± 0.79	-3.03 (-3.70, -1.60); (9)
Circonferenza cranica alla nascita (SDS)	-0.34 ± 0.85	-0.57 (-1.20, 1.30); (11)	-0.30 ± 0.69	-0.52 (-0.99, 0.96); (6)	-0.39 ± 1.09	-0.97 (-1.20, 1.30); (5)
BMI pre-terapia con rhGH (SDS)	-1.62 ± 1.97	-1.29 (-4.50, 0.64); (6)	-1.81 ± 1.99	-1.29 (-4.50, -0.15); (4)	-1.25 ± 2.67	-1.25 (-3.14, 0.64); (2)
Delta dal TG pre-terapia con rhGH (SDS)	-1.74 ± 1.32	-1.40 (-5.50, 0.40); (17)	-1.33 ± 0.82	-1.40 (-2.40, 0.40); (9)	-2.19 ± 1.67	-1.55 (-5.50, -0.50); (8)
Altezza all'ultima DXA (SDS)	-2.12 ± 1.37	-2.00 (-4.90, 0.20); (17)	-1.37 ± 0.97	-1.50 (-2.70, 0.20); (9)	-2.78 ± 1.37	-2.10 (-4.90, -1.50); (6)
BMI all'ultima DXA (SDS)	-1.05 ± 1.33	-0.89 (-3.20, 2.50); (17)	-1.38 ± 1.09	-1.56 (-3.20, -0.15); (9)	-0.54 ± 1.76	-0.71 (-2.52, 2.50); (6)
Grasso tronco all'ultima DXA (%)	29.4 ± 10.0	26.3 (15.9, 54.6); (17)	24.0 ± 5.3	22.3 (15.9, 34.5); (9)	35.8 ± 12.0	33.8 (21.9, 54.6); (6)
Grasso tronco all'ultima DXA (gr)	4745 ± 3823	3796 (990, 15466); (17)	3083 ± 1945	2538 (990, 7628); (9)	6768 ± 5322	5701 (1450, 15466); (6)
Magro tronco all'ultima DXA (gr)	9462 ± 3391	9249 (5027, 14854); (17)	9104 ± 3878	8146 (5086, 14854); (9)	9468 ± 3387	10749 (5027, 12291); (6)
Grasso TBLH all'ultima DXA (%)	30.8 ± 5.5	31.1 (20.1, 38.9); (11)	29.6 ± 6.3	29.5 (20.1, 38.9); (8)	33.1 ± 3.2	33.6 (29.4, 35.8); (4)
Grasso TBLH all'ultima DXA (gr)	6824 ± 4191	5226 (2220, 15359); (11)	6292 ± 4285	5226 (2220, 15359); (8)	7756 ± 4474	7143 (3600, 13138); (4)
Magro TBLH all'ultima DXA (gr)	13910 ± 5503	12927 (8308, 24107); (11)	13591 ± 5353	12927 (8541, 24107); (8)	14467 ± 6555	13538 (8308, 22485); (4)
Z-score L1-L4 all'ultima DXA	-0.5 ± 1.3	-1.0 (-2.3, 2.2); (17)	-0.7 ± 1.1	-1.0 (-2.3, 1.4); (9)	-0.6 ± 1.7	-1.4 (-2.2, 2.2); (6)
Z-score TBLH all'ultima DXA	-0.9 ± 1.2	-1.0 (-2.4, 1.0); (16)	-1.4 ± 0.7	-1.5 (-2.1, -0.5); (8)	-0.8 ± 1.4	-0.9 (-2.4, 1.0); (6)
BMD L1-L4 all'ultima DXA (gr/cm2)	0.860 ± 0.276	0.949 (0.479, 1.261); (17)	0.775 ± 0.247	0.677 (0.479, 1.247); (9)	0.901 ± 0.323	0.976 (0.481, 1.261); (6)
BMD TBLH all'ultima DXA (gr/cm2)	0.605 ± 0.159	0.561 (0.420, 0.843); (11)	0.580 ± 0.134	0.561 (0.420, 0.842); (7)	0.650 ± 0.212	0.662 (0.432, 0.843); (4)
Età avvio pubertà (y)	9.1 ± 1.2	9.0 (7.0, 11.0); (9)	9.4 ± 1.1	9.0 (8.0, 11.0); (5)	9.5 ± 0.7	9.5 (9.0, 10.0); (2)

Tabella 6c: Media, DS, mediana e range delle principali caratteristiche cliniche nelle femmine SRS, UPD7 e 11p15

<i>Caratteristiche</i>	<i>Femmine</i>			
	SGA		AGA	
Pazienti (n)	15		26	
	Media ± DS	Mediana (Range); (Tot)	Media ± DS.	Mediana (Range); (Tot)
Lunghezza alla nascita (SDS)	-2.61 ± 0.62	-2.67 (-3.74, -1.56); (11)		
Peso alla nascita (SDS)	-2.27 ± 0.53	-2.25 (-3.53, -1.24); (15)	-0.16 ± 0.91	-0.25 (-1.48, 3.38); (26)
Circonferenza cranica alla nascita (SDS)	-1.54 ± 0.78	-1.48 (-2.94, -0.46); (7)	0.08 ± 0.94	0.07 (-1.53, 2.45); (18)
BMI pre-terapia con rhGH (SDS)	-0.97 ± 0.83	-1.11 (-2.04, 0.60); (10)		
Delta dal TG pre-terapia con rhGH (SDS)	-1.65 ± 0.81	-1.50 (-3.20, -0.50); (14)		
Altezza all'ultima DXA (SDS)	-2.60 ± 1.09	-2.70 (-5.10, -0.90); (15)	0.05 ± 1.42	0.40 (-2.60, 2.60); (26)
BMI all'ultima DXA (SDS)	-0.85 ± 1.08	-0.87 (-3.28, 0.85); (15)	-0.14 ± 1.18	-0.13 (-2.58, 2.05); (26)
Grasso tronco all'ultima DXA (%)	25.7 ± 8.0	24.0 (13.2, 38.9); (15)	21.5 ± 10.6	19.6 (6.3, 49.0); (26)
Grasso tronco all'ultima DXA (gr)	3718 ± 1992	3132 (1223, 6782); (15)	2402 ± 2221	1629 (473, 10819); (26)
Magro tronco all'ultima DXA (gr)	10006 ± 3306	9939 (4200, 16922); (15)	7526 ± 1497	7184 (4669, 11270); (26)
Grasso TBLH all'ultima DXA (%)	30.1 ± 6.1	30.3 (20.4, 40.9); (15)	25.2 ± 9.8	23.0 (11.7, 49.7); (26)
Grasso TBLH all'ultima DXA (gr)	8123 ± 3369	7108 (3246, 13688); (15)	5454 ± 4506	3816 (1657, 22094); (26)
Magro TBLH all'ultima DXA (gr)	18373 ± 6564	18482 (6089, 32596); (15)	14154 ± 3229	13940 (7791, 22346); (26)
Z-score L1-L4 all'ultima DXA	-1.1 ± 1.1	-1.1 (-2.5, 1.6); (14)	-0.10 ± 1.51	0.10 (-4.30, 2.70); (25)
Z-score TBLH all'ultima DXA	-1.4 ± 0.8	-1.5 (-2.4, 0.2); (14)	0.07 ± 1.23	0.00 (-2.40, 3.00); (25)
BMD L1-L4 all'ultima DXA (gr/cm2)	0.797 ± 0.181	0.763 (0.471, 1.228); (15)	0.659 ± 0.122	0.661 (0.343, 0.929); (26)
BMD TBLH all'ultima DXA (gr/cm2)	0.693 ± 0.138	0.700 (0.400, 0.974); (15)	0.675 ± 0.082	0.675 (0.518, 0.863); (26)
Età avvio pubertà (y)	10.8 ± 1.0	11.0 (9.0, 12.0); (11)		

Tabella 6d: Media, DS, mediana e range delle principali caratteristiche cliniche nelle femmine SGA e AGA

Come riportato nei metodi, l'analisi statistica condotta ha avuto lo scopo di porre a confronto le variabili selezionate nei soggetti SRS (poi divisi in UPD7 e 11P15) con i controlli nati SGA e AGA, e valutare la possibile esistenza di correlazioni tra più variabili.

3.1 Dati Antropometrici Alla Nascita

Le variabili poste a confronto tra i vari gruppi sono state:

- Lunghezza alla nascita (SDS);
- Peso alla nascita (SDS);
- Circonferenza cranica alla nascita (SDS).

Sono state innanzitutto comparate le variabili selezionate nei soggetti con sindrome di Silver-Russell ed in quelli nati piccoli per l'età gestazionale [Tabella 7a]. L'unica differenza statisticamente significativa riscontrata all'analisi dei dati risulta essere una circonferenza cranica media maggiore nei primi [-0.53 SDS (-2.70, 1.30) vs -1.28 SDS (-2.94; 0.39), p-value 0.003].

	Mediana (Range)		Mann-Whitney Test p-value
	SRS	SGA	
Lunghezza alla nascita (SDS)	-2.53 (-5.30, -0.05)	-2.27 (-3.74, 0.24)	0.313
Peso alla nascita (SDS)	-2.20 (-4.25, -0.77)	-2.26 (-3.53, -0.77)	0.782
Circonferenza cranica alla nascita (SDS)	-0.53 (-2.70, 1.30)	-1.28 (-2.94; 0.39)	0.003

Tabella 7a: Dati antropometrici alla nascita, SRS vs SGA

Confrontati successivamente con i soggetti nati AGA [Tabella 7b], le differenze significative risultano essere sia nel peso medio [-2.20 SDS (-4.25, -0.77) vs -0.30

SDS (-1.48, 3.38), p-value <0.001] che nella circonferenza cranica media [-0.53 (-2.70, 1.30) vs 0.23 (-1.93, 2.45), p-value 0.013] alla nascita, entrambi inferiori nei SRS rispetto ai controlli.

	Mediana (Range)		Mann-Whitney Test p-value
	SRS	AGA	
Peso alla nascita (SDS)	-2.20 (-4.25, -0.77)	-0.30 (-1.48, 3.38)	<0.001
Circonferenza cranica alla nascita (SDS)	-0.53 (-2.70, 1.30)	0.23 (-1.93, 2.45)	0.013

Tabella 7b: Dati antropometrici alla nascita, SRS vs AGA

Per valutare l'esistenza di differenze significative sulla base della genetica, sono stati posti a confronto i due gruppi molecolari principali dei SRS [Tabella 7c]. È risultato come i soggetti con mUPD7 presentino peso medio [-1.87 SDS (-3.70, -0.77) vs -2.70 SDS (-4.25, -1.60), p-value 0.006] e lunghezza media [-2.10 SDS (-4.20, -0.05) vs -3.31 SDS (-5.30, -1.46), p-value 0.009] alla nascita maggiori rispetto agli 11p15 LOM.

	Mediana (Range)		Mann-Whitney Test p-value
	UPD7	11p15	
Lunghezza alla nascita (SDS)	-2.10 (-4.20, -0.05)	-3.31 (-5.30, -1.46)	0.009
Peso alla nascita (SDS)	-1.87 (-3.70, -0.77)	-2.70 (-4.25, -1.60)	0.006
Circonferenza cranica alla nascita (SDS)	-0.52 (-2.70, 0.96)	-0.53 (-1.50, 1.30)	0.869

Tabella 7c: Dati antropometrici alla nascita, UPD7 vs 11p15

Successivamente entrambi i gruppi sono stati posti a confronto con i controlli nati SGA e AGA [Tabella 7d]; da questo è risultato come i soggetti con disomia uniparentale del cromosoma 7 presentino: circonferenza cranica media maggiore

rispetto agli SGA [-0.52 SDS (-2.70, 0.96) vs -1.28 SDS (-2.94, 0.39), p-value 0.016] e peso alla nascita medio inferiore [-1.87 (-3.70, -0.77) vs -0.30 (-1.48, 3.38), p-value <0.001] rispetto agli AGA. I soggetti con 11p15 LOM presentano come differenze statisticamente significative rispetto agli SGA, oltre alla circonferenza cranica media [-0.53 SDS (-1.50, 1.30) vs -1.28 SDS (-2.94; 0.39), p-value 0.013] che risulta essere maggiore nei primi, anche lunghezza media [-3.31 SDS (-5.30, -1.46) vs -2.27 SDS (-3.74, 0.24), p-value 0.010] e peso medio [-2.70 SDS (-4.25, -1.60) vs -2.26 SDS (-3.53, -0.77), p-value 0.043] alla nascita, entrambi inferiori nei SRS rispetto ai nati SGA. Nel confronto con i soggetti nati AGA, le differenze significative sono state osservate nel peso medio [-2.70 SDS (-4.25, -1.60) vs -0.30 SDS (-1.48, 3.38), p-value <0.001] e nella circonferenza cranica media [-0.53 SDS (-1.50, 1.30) vs 0.23 SDS (-1.93, 2.45), p-value 0.033] alla nascita, entrambe minori negli 11p15 LOM.

	Mann-Whitney Test p-value			
	UPD7 vs SGA	11P15 vs SGA	UPD7 vs AGA	11P15 vs AGA
Lunghezza alla nascita (SDS)	0.362	0.010		
Peso alla nascita (SDS)	0.060	0.043	<0.001	<0.001
Circonferenza cranica alla nascita (SDS)	0.016	0.013	0.065	0.033

Tabella 7d: Dati antropometrici alla nascita, UPD7 e 11p15 vs SGA e AGA

Esiste una correlazione tra i dati antropometrici alla nascita, in particolare peso e lunghezza, e metabolismo glucidico, lipidico, avvio puberale e composizione corporea, come riportato nelle tabelle 8a-r.

Nel dettaglio, è stato riscontrato come il peso alla nascita in grammi sia moderatamente inversamente correlato alla massa grassa al tronco percentuale ($r = -0.392$, p 0.03) e alla massa grassa TBLH percentuale ($r = -0.462$, p 0.02) nei

soggetti con SRS, tuttavia, andando a valutare le singole alterazioni molecolari, non sussiste alcuna correlazione significativa tra queste variabili.

Nei soggetti con 11p15 LOM esiste però una forte correlazione diretta tra il peso alla nascita in grammi e la glicemia basale ($r = 0.732$, $p 0.007$) [Figura 9], ed un altrettanto forte correlazione diretta tra il peso alla nascita SDS e l'età di avvio puberale ($r = 0.780$, $p 0.04$) [Figura 10]. È inoltre presente una moderata correlazione diretta tra l'altezza alla nascita SDS e i valori di glicemia misurati al minuto 120' dell'OGTT ($r = 0.652$, $p 0.03$).

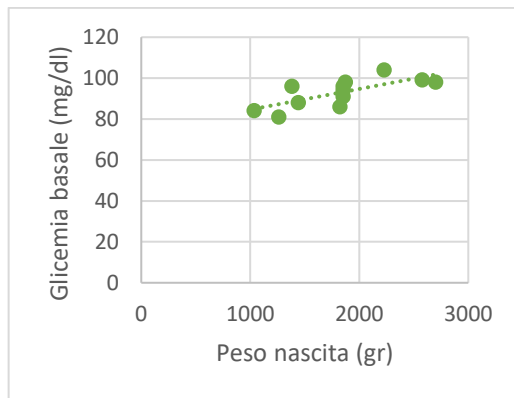


Figura 9: Scatter plot, correlazione peso alla nascita (gr)/glicemia basale in 11p15 LOM

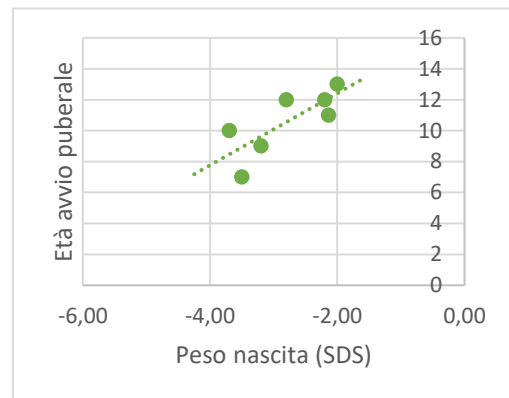


Figura 10: Scatter plot, correlazione peso alla nascita (SDS)/età avvio puberale in 11p15

Nei soggetti con mUPD7 troviamo una moderata correlazione inversa tra il peso alla nascita SDS e il colesterolo LDL ($r = -0.568$, $p 0.03$). Anche la lunghezza alla nascita SDS è moderatamente inversamente correlata, sempre negli UPD7, al colesterolo LDL ($r = -0.559$, $p 0.04$).

Le correlazioni sono state riscontrate anche nei controlli sani nati SGA. Sussiste, infatti, una moderata correlazione inversa tra peso alla nascita in grammi e colesterolo HDL ($r = -0.365$, $p 0.04$), nonché tra lunghezza alla nascita in cm e colesterolo HDL ($r = -0.476$, $p 0.02$), ed una moderata correlazione diretta tra peso

alla nascita SDS e trigliceridi ($r = 0.359$, $p 0.04$) e tra lunghezza alla nascita SDS e colesterolo LDL ($r = 0.419$, $p 0.04$).

	Coefficiente di Correlazione di Pearson (r)				
	SRS	UPD7	11p15	SGA	AGA
Grasso Tronco %	-0.392 (p 0.03)	-0.332 (p 0.23)	-0.169	-0.040	0.234
Grasso Tronco gr	-0.233	-0.172	0.034	0.097	0.191
Grasso TBLH %	-0.462 (p 0.02)	-0.467 (p 0.13)	-0.334 (p 0.31)	-0.091	0.243
Grasso Tronco/Tot	-0.329 (p 0.08)	-0.179	-0.241	-0.074	
Grasso Gambe/Tot	0.053	-0.127	0.304 (p 0.31)	-0.035	
Grasso Arti/Tot	0.082	0.020	-0.079	-0.038	

Tabella 8a: correlazione peso alla nascita (gr) e composizione corporea

	Coefficiente di Correlazione di Pearson (r)				
	SRS	UPD7	11p15	SGA	AGA
Grasso Tronco %	-0.236	-0.162	-0.141	0.105	0.196
Grasso Tronco gr	-0.282	-0.167	-0.253	0.142	0.164
Grasso TBLH %	-0.163	0.009	-0.094	0.017	0.245
Grasso Tronco/Tot	-0.173	-0.339 (p 0.22)	-0.002	0.173	
Grasso Gambe/Tot	-0.020	0.420 (p 0.12)	-0.170	-0.210	
Grasso Arti/Tot	0.098	0.046	0.086	-0.231	

Tabella 8b: correlazione peso alla nascita (SDS) e composizione corporea

	Coefficiente di Correlazione di Pearson (r)			
	SRS	UPD7	11p15	SGA
Grasso Tronco %	-0.278	-0.202	-0.198	-0.252
Grasso Tronco gr	-0.186	-0.073	-0.122	-0.125
Grasso TBLH %	-0.289	-0.263	-0.182	-0.295
Grasso Tronco/Tot	-0.273	-0.159	-0.334 (p 0.29)	-0.171
Grasso Gambe/Tot	0.052	0.046	0.279	-0.030
Grasso Arti/Tot	0.069	0.121	-0.210	-0.019

Tabella 8c: correlazione lunghezza alla nascita (cm) e composizione corporea

	Coefficiente di Correlazione di Pearson (r)			
	SRS	UPD7	11p15	SGA
Grasso Tronco %	-0.196	-0.100	-0.126	-0.138
Grasso Tronco gr	-0.308 (p 0.13)	-0.104	-0.333 (p 0.29)	-0.131
Grasso TBLH %	0.066	0.109	0.186	-0.176
Grasso Tronco/Tot	-0.188	-0.340 (p 0.24)	-0.141	-0.133
Grasso Gambe/Tot	-0.046	0.506 (p 0.07)	-0.173	-0.043
Grasso Arti/Tot	0.158	0.233	-0.050	0.030

Tabella 8d: correlazione lunghezza alla nascita (SDS) e composizione corporea

	Coefficiente di Correlazione di Pearson (r)				
	SRS	UPD7	11p15	SGA	AGA
Glicemia Basale	-0.013	-0.020	0.732 (p 0.007)	0.006	0.242
Glicemia 120'	-0.132	-0.156	0.279	0.198	
HOMA-IR Basale	-0.092	-0.352 (p 0.22)	0.200	0.167	0.014
HOMA-IR Basale (SDS)	-0.047	-0.204	0.132	0.224	0.010
Emoglobina Glicata	0.351 (p 0.08)	0.368 (p 0.22)	0.431 (p 0.16)	0.153	-0.076

Tabella 8e: correlazione peso alla nascita (gr) e metabolismo glucidico

	Coefficiente di Correlazione di Pearson (r)				
	SRS	UPD7	11p15	SGA	AGA
Glicemia Basale	-0.214	0.148	-0.336 (p 0.29)	0.044	0.227
Glicemia 120'	0.010	0.038	0.401 (p 0.20)	0.243	
HOMA-IR Basale	-0.125	0.256	-0.133	0.225	0.033
HOMA-IR Basale (SDS)	-0.014	0.211	-0.039	0.222	0.028
Emoglobina Glicata	-0.087	0.266	-0.266	-0.027	-0.122

Tabella 8f: correlazione peso alla nascita (SDS) e metabolismo glucidico

	Coefficiente di Correlazione di Pearson (r)			
	SRS	UPD7	11p15	SGA
Glicemia Basale	0.004	0.014	0.584 (p 0.08)	0.011
Glicemia 120'	-0.034	-0.176	0.415 (p 0.23)	-0.003
HOMA-IR Basale	-0.200	-0.293	-0.039	-0.103
HOMA-IR Basale SDS	-0.075	-0.129	0.067	-0.039
Emoglobina Glicata	0.266	0.460 (p 0.13)	0.196	0.158

Tabella 8g: correlazione lunghezza alla nascita (cm) e metabolismo glucidico

	Coefficiente di Correlazione di Pearson (r)			
	SRS	UPD7	11p15	SGA
Glicemia Basale	-0.209	0.178	-0.055	-0.169
Glicemia 120'	0.089	-0.042	0.652 (p 0.03)	-0.016
HOMA-IR Basale	-0.299	0.198	-0.266	-0.381 (p 0.11)
HOMA-IR Basale (SDS)	-0.133	0.223	0.010	-0.426 (p 0.07)
Emoglobina Glicata	-0.125	0.374 (p 0.23)	-0.383 (p 0.24)	-0.025

Tabella 8h: correlazione lunghezza alla nascita (SDS) e metabolismo glucidico

	Coefficiente di Correlazione di Pearson (r)				
	SRS	UPD7	11p15	SGA	AGA
Colesterolo Totale	-0.229	-0.221	-0.289	-0.260	-0.301 (p 0.06)
HDLc	0.224	0.281	0.051	-0.365 (p 0.04)	-0.281
LDLc	-0.128	-0.288	-0.039	0.013	-0.195
Trigliceridi	-0.197	-0.176	-0.173	0.112	-0.075

Tabella 8i: correlazione peso alla nascita (gr) e metabolismo lipidico

	Coefficiente di Correlazione di Pearson (r)				
	SRS	UPD7	11p15	SGA	AGA
Colesterolo Totale	-0.219	-0.371 (p 0.17)	-0.214	-0.004	-0.230
HDLc	0.228	0.495 (p 0.06)	0.108	-0.159	-0.240
LDLc	-0.320 (p 0.10)	-0.568 (p 0.03)	-0.282	0.098	-0.110
Trigliceridi	-0.196	-0.093	-0.184	0.359 (p 0.04)	0.032

Tabella 8l: correlazione peso alla nascita (SDS) e metabolismo lipidico

	Coefficiente di Correlazione di Pearson (r)			
	SRS	UPD7	11p15	SGA
Colesterolo Totale	-0.234	-0.268	-0.431 (p 0.16)	-0.230
HDLc	0.130	0.162	0.061	-0.476 (p 0.02)
LDLc	-0.178	-0.277	-0.202	0.113
Trigliceridi	-0.349 (p 0.05)	-0.191	-0.383 (p 0.16)	0.074

Tabella 8m: correlazione lunghezza alla nascita (cm) e metabolismo lipidico

	Coefficiente di Correlazione di Pearson (r)			
	SRS	UPD7	11p15	SGA
Colesterolo Totale	-0.281	-0.493 (p 0.07)	-0.307 (p 0.33)	0.189
HDLc	0.110	0.296	-0.024	-0.292
LDLc	-0.290	-0.559 (p 0.04)	-0.236	0.419 (p 0.04)
Trigliceridi	-0.311 (p 0.08)	-0.261	-0.310 (p 0.24)	0.083

Tabella 8n: correlazione lunghezza alla nascita (SDS) e metabolismo lipidico

	Coefficiente di Correlazione di Pearson (r)			
	SRS	UPD7	11p15	SGA
Età avvio puberale	0.213	0.108	0.572 (p 0.18)	0.224

Tabella 8o: correlazione peso alla nascita (gr) e pubertà

	Coefficiente di Correlazione di Pearson (r)			
	SRS	UPD7	11p15	SGA
Età avvio puberale	0.196	0.133	0.780 (p 0.04)	0.055

Tabella 8p: correlazione peso alla nascita (SDS) e pubertà

	Coefficiente di Correlazione di Pearson (r)			
	SRS	UPD7	11p15	SGA
Età avvio puberale	0.213	-0.053	0.561 (p 0.19)	0.106

Tabella 8q: correlazione lunghezza alla nascita (cm) e pubertà

	Coefficiente di Correlazione di Pearson (r)			
	SRS	UPD7	11p15	SGA
Età avvio puberale	0.207	-0.197	0.641 (p 0.12)	0.058

Tabella 8r: correlazione lunghezza alla nascita (SDS) e pubertà

3.2 Composizione Corporea

Per quanto riguarda la composizione corporea e la densità minerale ossea, le variabili poste a confronto tra i vari gruppi sono state:

- Grasso al tronco (% e gr);
- Grasso TBLH (% e gr);
- Grasso gambe ed arti (gr);
- Rapporto Grasso Tronco/Grasso Totale;
- Rapporto Grasso Gambe/Grasso Totale;
- Rapporto Grasso Arti/Grasso Totale;
- Magro al tronco (gr);
- Bone Mineral Density (BMD) a livello lombare (L1-L4);
- Z-score L1-L4;
- Bone Mineral Density (BMD) del corpo totale (TBLH);
- Z-score TBLH.

Sono state innanzitutto confrontate le variabili selezionate nei soggetti con sindrome di Silver-Russell e in quelli nati SGA [Tabella 9a].

L'unica differenza statisticamente significativa riscontrata all'analisi dei dati risulta essere una densità minerale ossea del corpo totale media (BMD TBLH) inferiore nei soggetti SRS [0.567 gr/cm² (0.369, 0.829) vs 0.683 gr/cm² (0.400, 1.208) p-value 0.036].

	Mediana (Range)		Mann-Whitney Test p-value
	SRS	SGA	
Grasso tronco all'ultima DXA (%)	24.8 (9.9, 54.6)	19.45 (9.50, 52.10)	0.198
Grasso tronco all'ultima DXA (gr)	2538 (503, 15466)	2706 (807, 21811)	0.773
Magro tronco all'ultima DXA (gr)	8242 (3879, 16423)	10340 (4200, 20944)	0.149
Grasso TBLH all'ultima DXA (%)	29.4 (13.9, 45.2)	23.8 (12.0, 49.8)	0.224
Rapporto Grasso Tronco/Grasso Totale all'ultima DXA	0.39 (0.20, 0.61)	0.37 (0.27, 0.52)	0.411
Rapporto Grasso Gambe/Grasso Totale all'ultima DXA	0.39 (0.24, 0.51)	0.39	0.848
Rapporto Grasso Arti/Grasso Totale all'ultima DXA	0.52 (0.33, 2.31)	0.51	0.292
BMD L1-L4 all'ultima DXA (gr/cm2)	0.745 (0.409, 1.261)	0.751 (-0.647, 1.346)	0.901
Z-score L1-L4 all'ultima DXA	-1.0 (-2.40, 2.20)	-1.00 (-2.50, 1.60)	0.351
BMD TBLH all'ultima DXA (gr/cm2)	0.567 (0.369, 0.829)	0.683 (0.400, 1.208)	0.036
Z-score TBLH all'ultima DXA	-1.0 (-2.4, 1.0)	-1.20 (-2.40, 1.20)	0.297

Tabella 9a: Composizione corporea e BMD, SRS vs SGA

Ponendo invece a confronto i soggetti SRS con i controlli nati AGA [Tabella 9b], sono state riscontrate differenze statisticamente significative non solo nella densità minerale ossea ma anche nella massa grassa: la massa grassa al tronco media, sia in grammi che in %, risulta maggiore nei primi [24.8% (9.9, 54.6) vs 17.65% (4.40, 49.00), p-value 0.020, e 2538 gr (503, 15466) vs 1503 gr (275, 10819), p-value 0.017], così come la massa grassa TBLH % media [29.4 % (13.9, 45.2) vs 21.6% (6.8, 49.7), p-value 0.018].

Per quanto riguarda la densità minerale ossea del corpo totale media, questa risulta essere inferiore nei SRS [0.567 gr/cm2 (0.369, 0.829) vs 0.66 gr/cm2 (0.52, 0.86), p-value 0.043], come anche lo Z-score TBLH medio [-1.0 (-2.4, 1.0) vs 0.20 (-2.40, 3.00), p-value <0.001].

	Mediana (Range)		Mann-Whitney Test p-value
	SRS	AGA	
Grasso tronco all'ultima DXA (%)	24.8 (9.9, 54.6)	17.65 (4.40, 49.00)	0.020
Grasso tronco all'ultima DXA (gr)	2538 (503, 15466)	1503 (275, 10819)	0.017
Magro tronco all'ultima DXA (gr)	8242 (3879, 16423)	7615 (4669, 11270)	0.426
Grasso TBLH all'ultima DXA (%)	29.4 (13.9, 45.2)	21.6 (6.8, 49.7)	0.018
BMD L1-L4 all'ultima DXA (gr/cm²)	0.745 (0.409, 1.261)	0.644 (0.343, 0.929)	0.070
Z-score L1-L4 all'ultima DXA	-1.0 (-2.40, 2.20)	-0.30 (-4.30, 2.70)	0.071
BMD TBLH all'ultima DXA (gr/cm²)	0.567 (0.369, 0.829)	0.66 (0.52, 0.86)	0.043
Z-score TBLH all'ultima DXA	-1.0 (-2.4, 1.0)	0.20 (-2.40, 3.00)	<0.001

Tabella 9b: Composizione corporea e BMD, SRS vs AGA

Al confronto tra i due gruppi di controllo, SGA vs AGA, nell'ambito della composizione corporea è risultato come i primi presentino massa grassa al tronco in grammi [2706 gr (807, 21811) vs 1503 gr (275, 10819), p-value 0.019] e massa magra al tronco in grammi [10340 gr (4200, 20944) vs 7615 gr (4669, 11270), p-value 0.001] maggiori rispetto ai secondi; nell'ambito della densità minerale ossea, i soggetti nati SGA presentano BMD lombare L1-L4 in grammi maggiore rispetto agli AGA [0.751 gr/cm² (-0.647, 1.346) vs 0.644 gr/cm² (0.343, 0.929), p-value 0.001], ma sia lo Z-score lombare [-1.00 (-2.50, 1.60) vs -0.30 (-4.30, 2.70), p-value 0.003] che quello del corpo totale [-1.20 (-2.40, 1.20) vs 0.20 (-2.40, 3.00), p-value <0.001] risultano inferiori [Tabella 9c].

	Mediana (Range)		Mann-Whitney Test p-value
	SGA	AGA	
Grasso tronco all'ultima DXA (%)	19.45 (9.50, 2.10)	17.65 (4.40, 49.00)	0.292
Grasso tronco all'ultima DXA (gr)	2706 (807, 21811)	1503 (275, 10819)	0.019
Magro tronco all'ultima DXA (gr)	10340 (4200, 20944)	7615 (4669, 11270)	0.001
Grasso TBLH all'ultima DXA (%)	23.8 (12.0, 49.8)	21.6 (6.8, 49.7)	0.128
BMD L1-L4 all'ultima DXA (gr/cm2)	0.751 (-0.647, 1.346)	0.644 (0.343, 0.929)	0.001
Z-score L1-L4 all'ultima DXA	-1.00 (-2.50, 1.60)	-0.30 (-4.30, 2.70)	0.003
BMD TBLH all'ultima DXA (gr/cm2)	0.683 (0.400, 1.208)	0.66 (0.52, 0.86)	0.751
Z-score TBLH all'ultima DXA	-1.20 (-2.40, 1.20)	0.20 (-2.40, 3.00)	<0.001

Tabella 9c: Composizione corporea e BMD, SGA vs AGA

Sono stati posti poi a confronto i due principali gruppi molecolari dei SRS [Tabella 9d], per valutare l'esistenza di differenze significative sulla base dell'alterazione genetica, da cui l'unica differenza significativa risultante è un rapporto massa grassa delle gambe/massa grassa totale medio inferiore nei soggetti con mUPD7 [0.39 (0.24, 0.43) vs 0.42 (0.36, 0.51), p-value 0.024].

	Mediana (Range)		Mann-Whitney Test p-value
	UPD7	11p15	
Grasso tronco all'ultima DXA (%)	22.0 (9.9, 37.6)	26.5 (10.1, 54.6)	0.138
Grasso tronco all'ultima DXA (gr)	2097 (648, 8142)	3717 (503, 15466)	0.239
Magro tronco all'ultima DXA (gr)	7095 (3879, 14854)	8925 (4418, 16423)	0.896
Grasso TBLH all'ultima DXA (%)	27.1 (13.9, 38.9)	30.6 (19.0, 45.2)	0.207
Rapporto Grasso Tronco/Grasso Totale all'ultima DXA	0.38 (0.24, 0.61)	0.39 (0.20, 0.49)	0.314
Rapporto Grasso Gambe/Grasso Totale all'ultima DXA	0.39 (0.24, 0.43)	0.42 (0.36, 0.51)	0.024
Rapporto Grasso Arti/Grasso Totale all'ultima DXA	0.52 (0.33, 2.31)	0.56 (0.48, 1.48)	0.274
BMD L1-L4 all'ultima DXA (gr/cm ²)	0.62 (0.47, 1.25)	0.819 (0.409, 1.261)	0.485
Z-score L1-L4 all'ultima DXA	-1.00 (-2.30, 1.40)	-0.4 (-2.2, 2.2)	0.770
BMD TBLH all'ultima DXA (gr/cm ²)	0.54 (0.38, 0.84)	0.641 (0.369, 0.892)	0.295
Z-score TBLH all'ultima DXA	-1.30 (-2.10, -0.20)	-0.6 (-2.4, 1.0)	0.081

Tabella 9d: Composizione corporea e BMD, UPD7 vs 11p15

Successivamente entrambi i gruppi sono stati posti a confronto con i controlli sani nati SGA e AGA [Tabella 9e]; da questo è risultato come i soggetti con ipometilazione della regione 11p15 presentino un rapporto massa grassa delle gambe/massa grassa totale medio maggiore rispetto agli SGA [(0.42 (0.36, 0.51) vs 0.39 (0.24, 0.43), p-value 0.025], così come una massa grassa al tronco media, sia in grammi che in %, [26.5% (10.1, 54.6) vs 17.65 % (4.40, 49.00), p-value 0.027 e 3717 gr (503, 15466) vs 1503 gr (275, 10819), p-value 0.019] ed una massa grassa TBLH % media [30.6% (19.0, 45.2) vs 21.6% (6.8, 49.7), p-value 0.022] maggiore rispetto ai soggetti AGA, ma nessuna differenza significativa relativa alla densità minerale ossea.

Al contrario i soggetti con mUPD7, non mostrano alcuna differenza dal punto di vista della composizione corporea, ma presentano una BMD del corpo totale media inferiore rispetto ai controlli nati SGA [(0.54 gr/cm² (0.38, 0.84) vs 0.68 gr/cm² (0.400, 1.208), p-value 0.005], così come una BMD del corpo totale media [0.54 gr/cm² (0.38, 0.84) vs 0.66 gr/cm² (0.52, 0.86), p-value 0.001] ed uno Z-score TBLH medio [-1.30 (-2.10, -0.20) vs 0.20 (-2.40, 3.00), p-value <0.001] inferiori rispetto ai soggetti nati AGA.

	Mann-Whitney Test p-value				
	UPD7 vs 11P15	UPD7 vs SGA	11P15 vs SGA	UPD7 vs AGA	11P15 vs AGA
Grasso tronco all'ultima DXA (%)	0.138	0.974	0.115	0.343	0.027
Grasso tronco all'ultima DXA (gr)	0.239	0.374	0.441	0.375	0.019
Magro tronco all'ultima DXA (gr)	0.896	0.079	0.329	0.715	0.345
Grasso TBLH all'ultima DXA (%)	0.207	0.803	0.154	0.247	0.022
Rapporto Grasso Tronco/Grasso Totale all'ultima DXA	0.314	0.931	0.503		
Rapporto Grasso Gambe/Grasso Totale all'ultima DXA	0.024	0.295	0.232		
Rapporto Grasso Arti/Grasso Totale all'ultima DXA	0.274	0.957	0.025		
BMD L1-L4 all'ultima DXA (gr/cm ²)	0.485	0.246	0.650	0.542	0.100
Z-score L1-L4 all'ultima DXA	0.770	0.545	0.294	0.085	0.327
BMD TBLH all'ultima DXA (gr/cm ²)	0.295	0.005	0.421	0.001	0.705
Z-score TBLH all'ultima DXA	0.081	0.893	0.083	<0.001	0.062

Tabella 9e: Composizione corporea e BMD, UPD7 e 11p15 vs SGA e AGA

È stata successivamente effettuata una distinzione in soggetti minori e maggiori di 18 anni, sulla base dello studio effettuato da Patti et al (33), dove veniva dimostrato come non vi fosse differenza significativa nella densità minerale ossea tra i soggetti adulti affetti dalla sindrome ed i controlli.

Da questo ulteriore studio è risultato come i bambini con SRS presentino una BMD del corpo totale inferiore rispetto ai bambini nati SGA, [0.59 gr/cm² vs 0.68 gr/cm², p-value 0.040], così come uno Z-score L1-L4 medio [-0.85 vs -0.27, p-value 0.012], una BMD del corpo totale media [0.59 gr/cm² vs 0.67 gr/cm², p-value 0.018] ed uno Z-score TBLH medio [-1.27 vs 0.09, p-value <0.001] inferiori rispetto ai bambini nati AGA [Tabella 9f].

	Mann-Whitney Test p-value	
	SRS vs SGA	SRS vs AGA
BMD L1-L4 all'ultima DXA (gr/cm²)	0.082	0.932
Z-score L1-L4 all'ultima DXA	0.808	0.012
BMD TBLH all'ultima DXA (gr/cm²)	0.040	0.018
Z-score TBLH all'ultima DXA	0.954	0.000

Tabella 9f: Densità minerale ossea bambini, SRS vs SGA e AGA

Dal confronto delle due principali alterazioni molecolari, non è emerso alcun risultato statisticamente significativo, non sussistono quindi nei bambini differenze significative nella densità minerale ossea sulla base della genetica.

I singoli gruppi molecolari sono stati poi comparati con i controlli nati SGA ed AGA: i bambini con mUPD7 presentano una BMD a livello lombare L1-L4 media [0.68 gr/cm² vs 0.71 gr/cm², p-value 0.023] e del corpo totale media [0.55 gr/cm² vs 0.67 gr/cm², p-value 0.008] inferiori rispetto ai soggetti nati piccoli per l'età gestazionale, così come uno Z-score L1-L4 medio [-1.02 vs -0.27, p-value 0.014], una BMD del corpo totale media [0.55 gr/cm² vs 0.67 gr/cm², p-value 0.001] ed uno Z-score TBLH medio [-1.52 vs 0.09, p-value <0.001] inferiori rispetto ai bambini nati AGA [Tabella 9f]; nei bambini con 11p15 LOM l'unica differenza

statisticamente significativa è uno Z-score TBLH medio inferiore rispetto ai controlli nati AGA [-1.02 vs 0.09, p-value 0.003] [Tabella 9g].

	Mann-Whitney Test p-value				
	UPD7 vs 11P15	UPD7 vs SGA	11P15 vs SGA	UPD7 vs AGA	11P15 vs AGA
BMD L1-L4 all'ultima DXA (gr/cm2)	0.460	0.023	0.656	0.536	0.606
Z-score L1-L4 all'ultima DXA	0.612	0.320	0.616	0.014	0.158
BMD TBLH all'ultima DXA (gr/cm2)	0.295	0.008	0.587	0.001	0.705
Z-score TBLH all'ultima DXA	0.104	0.394	0.346	0.000	0.003

Tabella 9g: Densità minerale ossea bambini, UPD7 e 11p15 vs SGA e AGA

Al contrario, negli adulti, coerentemente allo studio effettuato Patti et al (33), non è stata rilevata alcuna differenza significativa nel confronto della densità minerale ossea tra i soggetti con sindrome di Silver-Russell ed i controlli nati SGA [Tabella 9h].

	Mann-Whitney Test p-value
	SRS vs SGA
BMD L1-L4 all'ultima DXA (gr/cm2)	0.794
Z-score L1-L4 all'ultima DXA	0.795
BMD TBLH all'ultima DXA (gr/cm2)	0.221
Z-score TBLH all'ultima DXA	0.793

Tabella 9h: Densità minerale ossea adulti, SRS vs SGA

L'unica differenza riscontrata è uno Z-score del corpo totale inferiore nei soggetti con mUPD7 rispetto a quelli con 11p15 LOM [-0.47 vs 0.83, p-value 0.046] [Tabella 9i].

	Mann-Whitney Test p-value		
	UPD7 vs 11P15	UPD7 vs SGA	11P15 vs SGA
BMD L1-L4 all'ultima DXA (gr/cm2)	0.827	1.000	1.000
Z-score L1-L4 all'ultima DXA	0.275	0.248	1.000
BMD TBLH all'ultima DXA (gr/cm2)	-	-	-
Z-score TBLH all'ultima DXA	0.046	1.000	1.000

Tabella 9i: Densità minerale ossea adulti, UPD7 e 11p15 vs SGA

La composizione corporea risulta essere correlata, oltre che con i dati antropometrici alla nascita [Tabelle 8a-d], anche con l'altezza misurata all'ultima DXA, sia cm che SDS, che con il BMI SDS misurato all'ultima DXA [Tabelle 10a-c].

Nei SRS troviamo correlazioni dirette moderate tra altezza in centimetri e massa grassa al tronco, sia percentuale ($r = 0.496$, $p = 0.005$) che in grammi ($r = 0.626$, $p < 0.001$), nonché rapporto massa grassa al tronco/massa grassa totale ($r = 0.639$, $p < 0.001$); l'altezza (SDS) è correlata moderatamente in maniera inversa a massa grassa al tronco percentuale ($r = -0.407$, $p = 0.02$) e grammi ($r = -0.373$, $p = 0.04$), rapporto massa grassa al tronco/massa grassa totale ($r = -0.409$, $p = 0.02$) ed in maniera diretta al rapporto massa grassa delle gambe/massa grassa totale ($r = 0.393$, $p = 0.03$); infine il BMI SDS è correlato direttamente e moderatamente alla massa grassa al tronco percentuale ($r = 0.533$, $p = 0.002$) e grammi ($r = 0.454$, $p = 0.01$), ed al rapporto massa grassa al tronco/massa grassa totale ($r = 0.399$, $p = 0.03$).

Analizzando i singoli gruppi molecolari è emerso come nei soggetti con 11p15 LOM esista una correlazione diretta moderata tra altezza in centimetri e massa grassa al tronco in grammi ($r = 0.567$, $p = 0.03$), nonché rapporto massa grassa al tronco/massa grassa totale ($r = 0.633$, $p = 0.01$); il BMI SDS è correlato moderatamente in maniera diretta alla massa grassa al tronco sia percentuale ($r = 0.617$, $p = 0.02$) che grammi ($r = 0.566$, $p = 0.03$), ed al rapporto massa grassa al tronco/massa grassa totale ($r = 0.605$, $p = 0.02$).

I soggetti con mUPD7 presentano poi una forte correlazione diretta tra l'altezza all'ultima DXA in centimetri e la massa grassa al tronco in grammi ($r = 0.778$, $p < 0.001$) [Figura 11] ed una correlazione diretta moderata tra altezza in centimetri e

rapporto massa grassa al tronco/massa grassa totale ($r = 0.602$, $p = 0.02$); inoltre l'altezza SDS mostra una forte correlazione con il rapporto massa grassa delle gambe/massa grassa totale ($r = 0.700$, $p = 0.004$) [Figura 12].

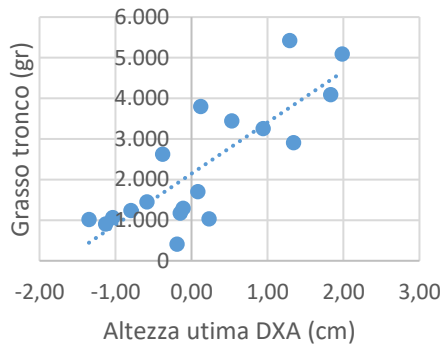


Figura 11: Scatter plot, correlazione forte altezza ultima DXA (cm) e grasso tronco (gr) in mUPD7

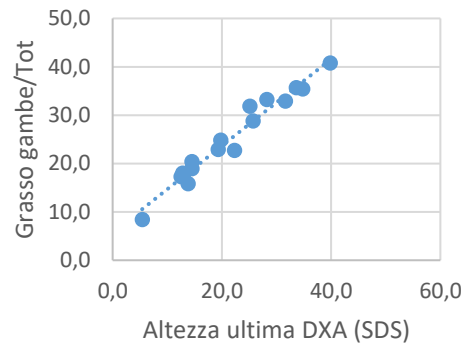


Figura 12: Scatter plot, correlazione forte altezza ultima DXA (SDS) e grasso gambe/tot in mUPD7

Le correlazioni sono state riscontrate anche nei controlli sani nati SGA ed AGA; nei primi esistono correlazioni dirette moderate tra altezza in centimetri e massa grassa al tronco, percentuale ($r = 0.367$, $p = 0.03$) e grammi ($r = 0.532$, $p = 0.001$), nonché rapporto massa grassa al tronco/massa grassa totale ($r = 0.546$, $p < 0.001$); il BMI SDS dei soggetti nati SGA è poi correlato moderatamente in maniera diretta con massa grassa al tronco, percentuale ($r = 0.363$, $p = 0.04$) e grammi ($r = 0.537$, $p = 0.001$), nonché al rapporto massa grassa al tronco/massa grassa totale ($r = 0.387$, $p = 0.02$), ed in maniera inversa al rapporto massa grassa delle gambe/massa grassa totale ($r = -0.450$, $p = 0.008$) ed al rapporto massa grassa degli arti/massa grassa totale ($r = -0.468$, $p = 0.006$). Nei controlli sani nati AGA sono presenti correlazioni dirette moderate tra altezza all'ultima DXA in cm e massa grassa al tronco percentuale ($r = 0.452$, $p = 0.002$) e grammi ($r = 0.599$, $p < 0.001$) e massa grassa TBLH percentuale ($r = 0.412$, $p = 0.005$); anche l'altezza SDS è moderatamente e direttamente correlata a massa grassa al tronco percentuale ($r = 0.466$, $p = 0.001$) e grammi ($r = 0.518$, $p < 0.001$) e massa grassa TBLH percentuale ($r = 0.474$, $p = 0.001$); infine, esistono

anche correlazioni forti e dirette tra il BMI SDS e massa grassa al tronco percentuale ($r = 0.771$, $p < 0.001$) [Figura 13] e grammi ($r = 0.715$, $p < 0.001$) [Figura 14] e massa grassa TBLH percentuale ($r = 0.783$, $p < 0.001$) [Figura 15].

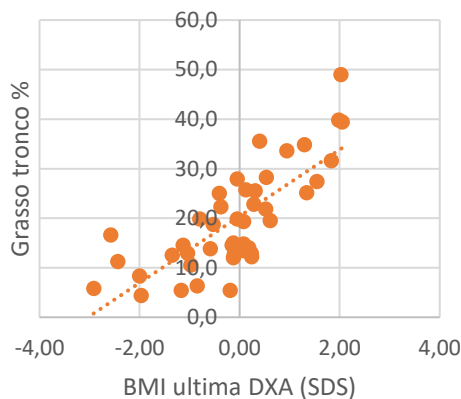


Figura 13: Scatter plot, correlazione forte BMI ultima DXA (SDS) e grasso tronco % in AGA

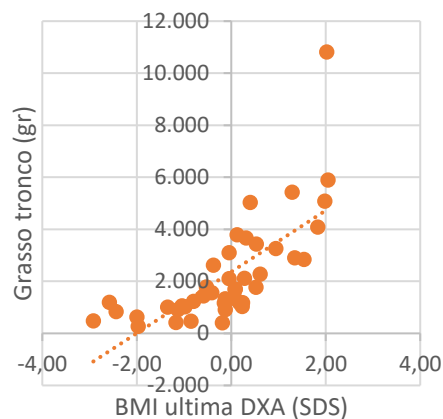


Figura 14: Scatter plot, correlazione forte BMI ultima DXA (SDS) e grasso tronco (gr) in AGA

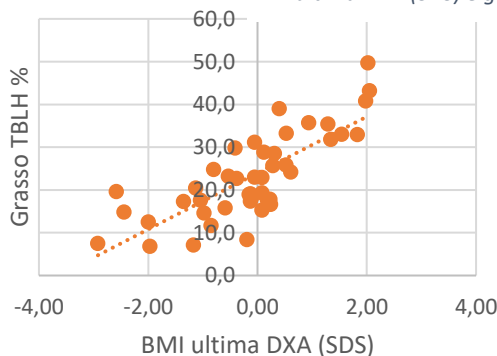


Figura 15: Scatter plot, correlazione forte BMI ultima DXA (SDS) e grasso TBLH % in AGA

Non è risultata invece alcuna correlazione significativa tra la terapia con ormone della crescita e la composizione corporea, come si può notare dalla Tabella 10d, in cui sono state messe a confronto le mediane delle variabili considerate nei soggetti che hanno effettuato terapia con rhGH e nei soggetti che non hanno effettuato alcun trattamento.

	Coefficiente di Correlazione di Pearson (r)				
	SRS	UPD7	11p15	SGA	AGA
Grasso Tronco %	0.496 (p 0.005)	0.498 (p 0.06)	0.489 (p 0.08)	0.367 (p 0.03)	0.452 (p 0.002)
Grasso Tronco gr	0.626 (p <0.001)	0.778 (p <0.001)	0.567 (p 0.03)	0.532 (p 0.001)	0.599 (p <0.001)
Grasso TBLH %	0.289	0.279	0.167	0.201	0.412 (p 0.005)
Grasso Tronco/Tot	0.639 (p <0.001)	0.602 (p 0.02)	0.663 (p 0.01)	0.546 (p <0.001)	
Grasso Gambe/Tot	0.059	0.171	-0.102	0.080	
Grasso Arti/Tot	-0.215	-0.185	-0.204	-0.035	

Tabella 10a: Correlazione altezza ultima DXA (cm) e composizione corporea

	Coefficiente di Correlazione di Pearson (r)				
	SRS	UPD7	11p15	SGA	AGA
Grasso Tronco %	-0.407 (p 0.02)	-0.019	-0.481 (p 0.08)	-0.090	0.466 (p 0.001)
Grasso Tronco gr	-0.373 (p 0.04)	0.131	-0.486 (p 0.08)	-0.014	0.518 (p <0.001)
Grasso TBLH %	-0.187	0.152	-0.292	-0.163	0.474 (p 0.001)
Grasso Tronco/Tot	-0.409 (p 0.02)	-0.131	-0.491 (p 0.07)	-0.047	
Grasso Gambe/Tot	0.393 (p 0.03)	0.700 (p 0.004)	0.283	-0.184	
Grasso Arti/Tot	0.116	0.083	-0.034	-0.190	

Tabella 10b: Correlazione altezza ultima DXA (SDS) e composizione corporea

	Coefficiente di Correlazione di Pearson (r)				
	SRS	UPD7	11p15	SGA	AGA
Grasso Tronco %	0.533 (p 0.002)	0.137	0.617 (p 0.02)	0.363 (p 0.04)	0.771 (p <0.001)
Grasso Tronco gr	0.454 (p 0.01)	-0.165	0.566 (p 0.03)	0.537 (p 0.001)	0.715 (p <0.001)
Grasso TBLH %	0.263	0.268	0.296	0.279	0.783 (p <0.001)
Grasso Tronco/Tot	0.399 (p 0.03)	-0.076	0.605 (p 0.02)	0.387 (p 0.02)	
Grasso Gambe/Tot	-0.165	0.111	-0.501 (p 0.07)	-0.450 (p 0.008)	
Grasso Arti/Tot	-0.124	-0.141	-0.093	-0.468 (p 0.006)	

Tabella 10c: Correlazione BMI ultima DXA (SDS) e composizione corporea

	Mann-Whitney Test p-value GH SI vs GH NO		
	SRS	UPD7	11P15
Grasso Tronco %	0.9353	0.6293	0.796
Grasso Tronco gr	0.9677	1	0.897
Grasso TBLH %	0.5047	0.9263	0.507
Grasso Tronco/Tot	0.928	0.854	0.845
Grasso Gambe/Tot	0.9028	0.4596	0.795
Grasso Arti/Tot	0.3936	0.2699	0.517

Tabella 10d: Correlazione terapia con rhGH e composizione corporea

Si è infine andata a valutare la possibile esistenza di correlazione tra stadio puberale e massa grassa, densità minerale ossea, e contenuto minerale osseo.

È risultato come nei soggetti con Silver-Russell, presi come gruppo intero, all'aumentare dello stadio puberale, aumenti significativamente la percentuale di massa grassa al tronco (p 0.005), il rapporto tra massa grassa al tronco e massa grassa totale (p <0.001), la BMD lombare (p <0.001), nonché il BMC lombare (p <0.001), la BMD del corpo totale (p <0.001), lo Z-score del corpo totale (p 0.009), e il BMC del corpo totale (p <0.001) [Tabella 10e]

	Mediana			Kruskal-Wallis test p-value
	SRS (B1)	SRS (B2-4)	SRS (B5)	
Grasso Tronco %	22.0	26.2	34.4	0.005
Grasso Tronco/Tot	0.350	0.390	0.465	<0.001
Grasso Gambe/Tot	0.395	0.400	0.390	0.931
Grasso Arti/Tot	0.530	0.520	0.535	0.999
BMD L1-L4	0.561	0.748	1.120	<0.001
Z-score L1-L4	-1.1	-0.9	0.3	0.084
BMC L1-L4	12.3	27.0	46.5	<0.001
BMD TBLH	0.469	0.728	0.842	<0.001
Z-score TBLH	-1.6	-1.0	-0.2	0.009
BMC TBLH	340.0	972.6	1648.5	<0.001

Tabella 10e: Correlazione stadio puberale e DXA, SRS

Andando a studiare le singole alterazioni molecolari, è risultato come nei soggetti con mUPD7 lo stadio puberale correli direttamente e significativamente con la BMD lombare (p 0.008), il BMC lombare (p 0.006) e quello del corpo totale (p 0.006) [Tabella 10f]. Nei soggetti con 11p15 LOM all'aumentare dello stadio puberale aumentano la percentuale di massa grassa al tronco (p 0.013), il rapporto tra massa grassa al tronco e massa grassa totale (p 0.022), la BMD lombare (p 0.010), nonché il BMC lombare (p 0.011) e la BMD del corpo totale (p 0.036) [Tabella 10g].

	Mediana			Kruskal-Wallis test p-value
	UPD7 A	UPD7 B	UPD7 C	
Grasso tronco %	22.0	15.6	28.4	0.159
Grasso Tronco/Tot	0.350	0.355	0.445	0.053
Grasso Gambe/Tot	0.380	0.395	0.390	0.831
Grasso Arti/Tot	0.520	1.040	0.515	0.684
BMD L1-L4	0.605	0.711	1.125	0.008
Z-score L1-L4	-1.1	-0.6	0.2	0.218
BMC L1-L4	14.5	24.1	54.0	0.006
BMD TBLH	0.508	0.643	0.842	0.089
Z-score TBLH	-1.7	-1.5	-0.6	0.114
BMC TBLH	425.8	820.1	1741.5	0.006

Tabella 10f: Correlazione stadio puberale e DXA, mUPD7

	Mediana			Kruskal-Wallis test p-value
	11p15 A	11p15 B	11p15 C	
Grasso tronco %	21.9	26.5	34.3	0.013
Grasso Tronco/Tot	0.350	0.395	0.460	0.022
Grasso Gambe/Tot	0.430	0.415	0.420	0.589
Grasso Arti/Tot	0.600	0.540	0.550	0.849
BMD L1-L4	0.542	0.819	1.109	0.010
Z-score L1-L4	-0.8	-0.8	0.4	0.369
BMC L1-L4	11.1	28.7	42.5	0.011
BMD TBLH	0.461	0.776	0.831	0.036
Z-score TBLH	-1.0	-0.8	0.5	0.122
BMC TBLH	318.5	1005.8	1549.0	0.110

Tabella 10g: Correlazione stadio puberale e DXA, 11p15 LOM

3.3 Metabolismo Glucidico

Per quanto riguarda il metabolismo glucidico, le variabili messe a confronto nei vari gruppi sono state:

- Glicemia basale;
- Glicemia a 120 minuti dell'OGTT;
- Insulinemia basale;
- HOMA-IR basale;
- HOMA-IR basale (SDS);
- Emoglobina glicata.

Da un iniziale confronto fra i soggetti affetti da sindrome di Silver-Russell ed i bambini nati piccoli per l'età gestazionale [Tabella 11a], è emerso come i primi presentino un HOMA-IR basale medio inferiore rispetto ai secondi [1.68 (0.30, 6.40) vs 2.76 (0.41, 9.99), p-value 0.022], mentre non risultano differenze statisticamente significative per quanto riguarda le SDS.

	Mediana (Range)		Mann-Whitney Test p-value
	SRS	SGA	
Glicemia basale (mg/dl)	87 (68, 106)	92 (45, 116)	0.240
Glicemia 120' (mg/dl)	105 (56, 158)	111 (89, 140)	0.055
Insulina basale (uu/ml)	7.35 (1.6, 27.0)	12.3 (2.3, 46.5)	0.057
HOMA IR basale	1.68 (0.30, 6.40)	2.76 (0.41, 9.99)	0.022
HOMA IR basale SDS	0.20 (-1.64, 4.69)	1.09 (-1.46, 6.39)	0.079
Hb glicata all'ultima DXA (%)	5.00 (2.14, 5.42)	5.04 (4.44, 5.61)	0.919

Tabella 11a: Metabolismo glucidico, SRS vs SGA

Ponendo poi a confronto i soggetti SRS con i soggetti nati adeguati per l'età gestazionale [Tabella 11b], sono state riscontrate differenze statisticamente

significative sia per quanto riguarda l'insulina basale media [7.35 uu/ml (1.6, 27.0) vs 2.26 uu/ml (2.0, 23.0), p-value <0.001] e l'HOMA-IR basale medio, sia in termini assoluti [1.68 (0.30, 6.40) vs 0.47 (0.35, 4.82), p-value <0.001], che in SDS [0.20 SDS (-1.64, 4.69) vs -1.37 SDS (-1.57, 5.45), p-value <0.001], entrambi risultati maggiori nei SRS.

	Mediana (Range)		Mann-Whitney test p-value
	SRS	AGA	
Glicemia basale (mg/dl)	87 (68, 106)	85 (70, 100)	0.469
Insulina basale (uu/ml)	7.35 (1.6, 27.0)	2.26 (2.0, 23.0)	<0.001
HOMA IR basale	1.68 (0.30, 6.40)	0.47 (0.35, 4.82)	<0.001
HOMA IR basale SDS	0.20 (-1.64, 4.69)	-1.37 (-1.57, 5.45)	<0.001
Hb glicata all'ultima DXA (%)	5.00 (2.14, 5.42)	5.00 (4.04, 5.80)	0.726

Tabella 11b: Metabolismo glucidico, SRS vs AGA

Simili risultati sono stati riscontrati al confronto tra i soggetti nati SGA e quelli nati AGA, con i primi che mostrano valori di insulina basale media [12.3 uu/ml (2.30, 46.50) vs 2.26 uu/ml (2.0, 23.0), p-value <0.001] e HOMA-IR SDS medio [1.09 SDS (-1.46, 6.39) vs -1.37 SDS (-1.57, 5.45), p-value <0.001] maggiori rispetto ai secondi [Tabella 11c].

	Mediana (Range)		Mann-Whitney test p-value
	SGA	AGA	
Insulina basale (uu/ml)	12.3 (2.30, 46.50)	2.26 (2.0, 23.0)	<0.001
HOMA IR basale SDS	1.09 (-1.46, 6.39)	-1.37 (-1.57, 5.45)	<0.001

Tabella 11c: Metabolismo glucidico, SGA vs AGA

Andando a valutare la possibile esistenza di differenze significative sulla base della genetica, e mettendo quindi a confronto i soggetti con mUPD7 e quelli con 11p15 LOM [Tabella 11d], è risultato come i primi presentino glicemia basale media [79 mg/dl (68, 106) vs 94 mg/dl (81, 104), p-value 0.003], insulina basale media [5.65 uu/ml (1.6, 22.1) vs 11.2 uu/ml (3.8, 27), p-value 0.11], HOMA-IR basale medio

assoluto [1.06 (0.30, 4.80) vs 2.41 (0.93, 6.40), p-value 0.010] ed SDS [-0.57 SDS (-1.64, 3.22) vs 0.71 SDS (-1.19, 4.69), p-value 0.024] inferiori rispetto ai secondi. Interessante da notare è come, nonostante i soggetti con 11p15 LOM presentino una glicemia basale più elevata, seppur sempre nei limiti della norma, rispetto agli mUPD7, questa differenza non sussista nella glicemia misurata al minuto 120 in seguito a OGTT.

	Mediana (Range)		Mann-Whitney Test p-value
	UPD7	11p15	
Glicemia basale (mg/dl)	79 (68, 106)	94 (81, 104)	0.003
Glicemia 120' (mg/dl)	94.5 (56, 148)	120 (59, 158)	0.102
Insulina basale (uu/ml)	5.65 (1.6, 22.1)	11.2 (3.8, 27)	0.011
HOMA IR basale	1.06 (0.30, 4.80)	2.41 (0.93, 6.40)	0.010
HOMA IR basale SDS	-0.57 (-1.64, 3.22)	0.71 (-1.19, 4.69)	0.024
Hb glicata all'ultima DXA (%)	4.98 (4.13, 5.41)	5.09 (2.14, 5.42)	0.430

Tabella 11d: Metabolismo glucidico, UPD7 vs 11p15

Entrambi i gruppi molecolari sono poi stati posti a confronto con i soggetti nati SGA e nati AGA [Tabella 11e]; da questo è risultato come i soggetti con mUPD7 presentino glicemia basale media [79 mg/dl (68, 106) vs 92 mg/dl (45, 116), p-value 0.004] insulina basale media [5.65 uu/ml (1.6, 22.1) vs 12.3 uu/ml (2.3, 46.5), p-value 0.009] e SDS dell'HOMA-IR basale medie [-0.57 SDS (-1.64, 3.22) vs 1.09 SDS (-1.46, 6.39), p-value 0.013] inferiori rispetto agli SGA. Confrontati con i soggetti AGA, gli UPD7 mostrano glicemia basale media inferiore [79 mg/dl (68, 106) vs 85 mg/dl (70, 100), p-value 0.044], ma insulina basale media [5.65 uu/ml (1.6, 22.1) vs 2.26 uu/ml (2.0, 23.0), p-value 0.011] ed HOMA-IR basale medio [1.06 (0.30, 4.80) vs 0.47 (0.35, 4.82), p-value <0.001] superiori, mentre non vi è alcuna differenza statisticamente significativa per quanto riguarda le SDS dell'HOMA-IR basale.

I soggetti con ipometilazione della regione 11p15 presentano rispetto ai soggetti nati SGA, glicemia al minuto 120 media superiore [120 mg/dl (59, 158) vs 111 mg/dl (89, 140), p-value 0.006] ed HOMA-IR basale medio inferiore [2.41 (0.93, 6.40) vs 2.76 (0.41, 9.99), p-value 0.004]. Posti a confronto con i soggetti AGA, mostrano glicemia basale media superiore [94 mg/dl (81, 104) vs 85 mg/dl (70, 100), p-value 0.007], al contrario dei soggetti con mUPD7; anche insulina basale media [11.2 uu/ml (3.8, 27) vs 2.26 uu/ml (2.0, 23.0), p-value <0.001] e HOMA-IR basale medio, sia in termini assoluti [2.41 (0.93, 6.40) vs 0.47 (0.35, 4.82), p-value <0.001], che SDS [0.71 SDS (-1.19, 4.69) vs -1.37 SDS (-1.57, 5.45, p-value <0.001)] risultano essere superiori negli 11p15 LOM.

	Mann-Whitney Test p-value			
	UPD7 vs SGA	11P15 vs SGA	UPD7 vs AGA	11P15 vs AGA
Glicemia basale (mg/dl)	0.004	0.633	0.044	0.007
Glicemia 120' (mg/dl)	0.101	0.006		
Insulina basale (uu/ml)	0.009	0.672	0.011	<0.001
HOMA IR basale	0.596	0.004	<0.001	<0.001
HOMA IR basale SDS	0.013	0.785	0.104	<0.001
Hb glicata all'ultima DXA (%)	0.582	0.626	0.917	0.457

Tabella 11e: Metabolismo glucidico, UPD7 e 11p15 vs SGA e AGA

Dato la presenza nel campione di soggetti adulti, i cui valori avrebbero potuto influire sui risultati ottenuti, si è successivamente deciso di suddividere i vari gruppi di studio in bambini e adulti, con cut-off a 18 anni.

È risultato come nei bambini non sussistano differenze significative nel confronto tra SRS e controlli nati SGA [Tabella 11f], mentre al confronto tra SRS e controlli sani nati AGA, persistono insulina basale media [7.35 uu/ml (1.6, 27.0) vs 2.26

uu/ml (2.0, 23.0), p-value <0.001] e HOMA-IR basale medio, sia in termini assoluti [1.68 (0.30, 6.40) vs 0.47 (0.35, 4.82), p-value <0.001] che in SDS [0.28 SDS (-1.64, 4.69) vs -1.37 SDS (-1.57, 5.45), p-value <0.002], maggiore nei primi [Tabella 11g].

	Mediana (Range)		Mann-Whitney Test p-value
	SRS	SGA	
Glicemia basale (mg/dl)	87 (68, 106)	92 (45, 116)	0.182
Glicemia 120' (mg/dl)	99 (56, 158)	111 (89, 140)	0.063
Insulina basale (uu/ml)	7.35 (1.6, 27.0)	12.3 (2.3, 46.5)	0.142
HOMA IR basale	1.68 (0.30, 6.40)	2.76 (0.41, 9.99)	0.108
HOMA IR basale SDS	0.28 (-1.64, 4.69)	1.09 (-1.46, 6.39)	0.291
Hb glicata (%)	5.08 (2.14, 5.42)	5.01 (4.44, 5.61)	0.841

Tabella 11f: Metabolismo glucidico bambini, SRS vs SGA

	Mediana (Range)		Mann-Whitney Test p-value
	SRS	AGA	
Glicemia basale (mg/dl)	87 (68, 106)	85 (70, 100)	0.596
Insulina basale (uu/ml)	7.35 (1.6, 27.0)	2.26 (2.0, 23.0)	<0.001
HOMA IR basale	1.68 (0.30, 6.40)	0.47 (0.35, 4.82)	<0.001
HOMA IR basale SDS	0.28 (-1.64, 4.69)	-1.37 (-1.57, 5.45)	<0.001
Hb glicata (%)	5.08 (2.14, 5.42)	5.00 (4.04, 5.80)	0.642

Tabella 11g Metabolismo glucidico bambini, SRS vs AGA

I bambini con mUPD7 presentano glicemia media basale [81 mg /dl (68, 106) vs 93.5 mg/dl (81, 104), p-value 0.021], al minuto 120 dell'OGTT [89 mg/dl (56, 148) vs 127.5 mg/dl (94, 158), p-value 0.035] e insulina basale media [6.5 uu/ml (1.6, 22.1) vs 11.6 uu/ml (3.8,27.0), p-value 0.027] minore rispetto ai bambini con 11p15 LOM, senza alcuna differenza invece nell'HOMA-IR, diversamente da quanto risultato nell'analisi preliminare [Tabella 11h].

	Mediana (Range)		Mann-Whitney Test p-value
	UPD7	11p15	
Glicemia basale (mg/dl)	81 (68, 106)	93.5 (81, 104)	0.021
Glicemia 120' (mg/dl)	89 (56, 148)	127.5 (94, 158)	0.035
Insulina basale (uu/ml)	6.5 (1.6, 22.1)	11.6 (3.8, 27.0)	0.027
HOMA IR basale	1.14 (0.30, 4.80)	2.43 (0.93, 6.40)	0.061
HOMA IR basale SDS	-0.56 (-1.64, 3.22)	1.23 (-1.19, 4.69)	0.071
Hb glicata (%)	4.98 (4.13, 5.41)	5.10 (2.14, 5.42)	0.291

Tabella 11h: Metabolismo glucidico bambini, UPD7 vs 11p15

Al confronto delle singole alterazioni molecolari con i gruppi di controllo, è risultato come i bambini con mUPD7 presentino glicemia media basale [81 mg /dl (68, 106) vs 92 md/dl (45, 116), p-value 0.017], al minuto 120 dell'OGTT [89 mg/dl (56, 148) vs 111 mg/dl (89, 140), p-value 0.003] e insulina basale media [6.5 uu/ml (1.6, 22.1) vs 12.3 uu/ml (2.3, 46.5), p-value 0.025] inferiori rispetto ai controlli nati SGA: viene quindi a mancare la differenza nelle SDS dell'HOMA-IR risultata all'analisi precedente, mentre si aggiunge una differenza nei valori di glicemia misurata al minuto 120 dell'OGTT; rispetto ai controlli nati AGA presentano insulina basale media [6.5 uu/ml (1.6, 22.1) vs 2.26 (2.0, 23.0) p-value 0.017] e HOMA-IR basale medio, sia come valore assoluto [1.14 (0.30, 4.80) vs 0.47 (0.35, 4.82), p-value <0.001] che come SDS [-0.56 SDS (-1.64, 3.22) vs -1.37 SDS (-1.57, 5.45), p-value 0.039] maggiori: viene a mancare la differenza, riscontrata all'analisi preliminare, nei valori medi di glicemia basale, ma se ne aggiunge una per quanto riguarda i valori medi SDS dell'HOMA-IR. I bambini con 11p15 LOM presentano HOMA-IR basale medio [2.43 (0.93, 6.40) vs 2.76 (0.41, 9.99), p-value 0.016] minore rispetto agli SGA, scompare la differenza riscontrata nei valori di glicemia al minuto 120 dell'OGTT; permangono le differenze riscontrate nel confronto preliminare con i controlli AGA, che presentano glicemia basale media [85 mg/dl (70, 100) vs 93.5 mg/dl (81, 104), p 0.019], insulina basale media [2.26 uu/ml (2.0,

23.0) vs 11.6 uu/ml (3.8,27.0), p-value <0.001] e HOMA-IR basale medio, assoluto ed SDS, [0.47 (0.35, 4.82) vs 2.43 (0.93, 6.40), p-value <0.001; -1.37 SDS (-1.57, 5.45) vs 1.23 SDS (-1.19, 4.69), p-value <0.001] inferiori rispetto ai bambini affetti [Tabella 11i].

	Mann-Whitney Test p-value			
	UPD7 vs SGA	11P15 vs SGA	UPD7 vs AGA	11P15 vs AGA
Glicemia basale (mg/dl)	0.017	0.688	0.188	0.019
Glicemia 120' (mg/dl)	0.0034	1.000		
Insulina basale (uu/ml)	0.025	0.912	0.017	<0.001
HOMA IR basale	0.083	0.016	<0.001	<0.001
HOMA IR basale SDS	0.052	0.819	0.039	<0.001
Hb glicata all'ultima DXA (%)	0.596	0.373	0.827	0.326

Tabella 11i: Metabolismo glucidico bambini, UPD7 e 11p15 vs SGA e AGA

Negli adulti non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa, né al confronto del gruppo preso come intero, né delle singole alterazioni molecolari [Tabelle 11 j-l].

	Mediana (Range)		Mann-Whitney Test p-value
	SRS	SGA	
Glicemia basale (mg/dl)	90 (74, 99)	87 (78, 96)	0.896
Glicemia 120' (mg/dl)	123.5 (59, 142)	111 (110, 112)	0.192
HOMA IR basale	1.59 (0.49, 3.18)	2.82 (1.48, 4.15)	0.117
HOMA IR basale SDS	-0.53 (-1.55, 0.95)	0.62 (-0.63, 1.86)	0.296
Hb glicata DXA (%)	4.97 (4.86, 5.19)	5.26 (5.06, 5.46)	0.119

Tabella 11j: Metabolismo glucidico adulti, SRS vs SGA

	Mediana (Range)		Mann-Whitney Test p-value
	UPD7	11p15	
Glicemia basale (mg/dl)	75 (74, 80)	94 (86, 96)	0.050
Glicemia 120' (mg/dl)	113 (101, 135)	87 (59, 138)	0.050
HOMA IR basale	0.76 (0.49, 1.82)	2.39 (1.15, 3.18)	0.050
HOMA IR basale SDS	-1.31 (-1.55, 0.32)	0.22 (-0.94, 0.95)	0.127
Hb glicata (%)	5.03 (4.86, 5.19)	4.93 (4.86, 4.99)	0.683

Tabella 11k: Metabolismo glucidico adulti, UPD7 vs 11p15

	Mann-Whitney Test p-value	
	UPD7 vs SGA	11P15 vs SGA
Glicemia basale (mg/dl)	0.248	0.083
Glicemia 120' (mg/dl)	0.258	0.767
HOMA IR basale	0.564	0.083
HOMA IR basale SDS	0.248	0.564
Hb glicata (%)	0.439	0.121

Tabella 11l: Metabolismo glucidico adulti, UPD7 e 11p15 vs SGA e AGA

Il metabolismo glucidico è correlato, oltre che con i dati antropometrici alla nascita [Tabelle 8e-h], anche con l'altezza misurata all'ultima DXA, sia cm che SDS, che con il BMI SDS misurato all'ultima DXA [Tabelle 12a-c].

Nei soggetti con sindrome di Silver-Russell, sia presi come intero gruppo che divisi nelle due alterazioni molecolari principali, non esiste alcuna correlazione significativa.

Al contrario nei controlli nati SGA è possibile osservare una correlazione moderata diretta tra altezza in cm misurata all'ultima DXA e HOMA-IR basale ($r = 0.499$, $p = 0.01$) nonché emoglobina glicata ($r = 0.393$, $p = 0.03$).

Nei controlli nati AGA sussiste una correlazione moderata diretta tra altezza in cm misurata all'ultima DXA e HOMA-IR basale ($r = 0.516$, $p < 0.001$), nonché HOMA-IR basale SDS ($r = 0.519$, $p < 0.001$); inoltre il BMI SDS misurato all'ultima DXA correla direttamente anch'esso sia con HOMA-IR basale ($r = 0.331$, $p = 0.04$) che con HOMA-IR basale SDS ($r = 0.329$, $p = 0.04$).

Non sussiste invece alcuna relazione significativa tra la terapia con rhGH ed il metabolismo glucidico [Tabella 12d].

	Coefficiente di Correlazione di Pearson (r)				
	SRS	UPD7	11p15	SGA	AGA
Glicemia Basale	0.024	-0.367 (p 0.20)	0.455 (p 0.16)	0.327 (p 0.10)	0.316 (p 0.05)
Glicemia 120'	0.240	0.409 (p 0.17)	-0.208	0.124	
HOMA-IR Basale	0.256	-0.055	0.563 (p 0.06)	0.499 (p 0.01)	0.516 (p <0.001)
HOMA-IR Basale (SDS)	0.005	-0.202	0.136	0.368 (p 0.08)	0.519 (p <0.001)
Emoglobina Glicata	0.198	0.338 (p 0.26)	0.164	0.393 (p 0.03)	0.073

Tabella 12a: Correlazione altezza all'ultima DXA (cm) e metabolismo glucidico

	Coefficiente di Correlazione di Pearson (r)				
	SRS	UPD7	11p15	SGA	AGA
Glicemia Basale	-0.360 (p 0.07)	-0.313 (p 0.28)	0.126	-0.070	0.073
Glicemia 120'	0.013	0.074	0.445 (p 0.17)	-0.436 (p 0.05)	
HOMA-IR Basale	-0.122	-0.059	-0.023	-0.185	0.226
HOMA-IR Basale (SDS)	-0.121	-0.133	-0.041	-0.179	0.225
Emoglobina Glicata	0.041	0.319 (p 0.29)	-0.074	0.148	-0.111

Tabella 12b: Correlazione altezza all'ultima DXA (SDS) e metabolismo glucidico

	Coefficiente di Correlazione di Pearson (r)				
	SRS	UPD7	11p15	SGA	AGA
Glicemia Basale	0.369 (p 0.06)	0.226	0.176	-0.021	-0.075
Glicemia 120'	0.273	0.130	0.165	0.343 (p 0.14)	
HOMA-IR Basale	0.213	0.321 (p 0.26)	0.140	0.398 (p 0.05)	0.331 (p 0.04)
HOMA-IR Basale (SDS)	0.102	0.328 (p 0.25)	-0.030	0.357 (p 0.09)	0.329 (p 0.04)
Emoglobina Glicata	0.072	0.336 (p 0.26)	0.018	0.193	-0.063

Tabella 12c: Correlazione BMI all'ultima DXA (SDS) e metabolismo glucidico

	Mann-Whitney Test p-value GH SI vs GH NO		
	SRS	UPD7	11P15
Glicemia basale	0.7941	0.9511	0.462
Glicemia 120'	0.2541	0.6242	0.107
HOMA IR basale	0.9485	0.3961	0.244
HOMA IR basale SDS	0.6514	0.4795	0.439
Emoglobina Glicata	0.8293	0.4398	0.734

Tabella 12d: Correlazione terapia con rhGH e metabolismo glucidico

3.4 Metabolismo Lipidico

Per la valutazione del metabolismo lipidico, le variabili messe a confronto nei vari gruppi sono state:

- Colesterolo totale;
- Colesterolo HDL;
- Colesterolo LDL;
- Trigliceridi.

Da un primo confronto tra i soggetti con sindrome di Silver-Russell ed i soggetti nati piccoli per l'età gestazionale [Tabella 13a], non è risultata alcuna differenza statisticamente significativa.

	Mediana (Range)		Mann-Whitney test p-value
	SRS	SGA	
Colesterolo Totale all'ultima DXA (mg/dl)	157 (116, 265)	154 (91, 200)	0.222
Colesterolo HDL all'ultima DXA (mg/dl)	57 (43, 85)	59 (43, 84)	0.497
Colesterolo LDL all'ultima DXA (mg/dl)	88 (55, 196)	80 (57, 116)	0.112
Trigliceridi all'ultima DXA (mg/dl)	65 (35, 225)	69.5 (33, 185)	0.863

Tabella 13a: Metabolismo lipidico, SRS vs SGA

Al confronto con i soggetti nati adeguati per l'età gestazionale [Tabella 13b], è risultato, invece, come i livelli plasmatici medi di trigliceridi siano maggiori nei SRS [65 (35, 225) vs 51 (30, 146), p-value <0.001], rimanendo comunque all'interno dei valori normali (v.n. trigliceridi nella popolazione pediatrica: <90).

	Mediana (Range)		Mann-Whitney Test p-value
	SRS	AGA	
Colesterolo Totale all'ultima DXA (mg/dl)	157 (116, 265)	165 (118, 224)	0.293
Colesterolo HDL all'ultima DXA (mg/dl)	57 (43, 85)	61 (34, 80)	0.344
Colesterolo LDL all'ultima DXA (mg/dl)	88 (55, 196)	92 (45, 161)	0.576
Trigliceridi all'ultima DXA (mg/dl)	65 (35, 225)	51 (30, 146)	<0.001

Tabella 13b: Metabolismo lipidico, SRS vs AGA

Simili risultati sono stati riscontrati al confronto tra i soggetti nati SGA e quelli nati AGA, con i primi che mostrano valori medi di trigliceridi [69.5 mg/dl (33, 185) vs 51 mg/dl (30, 146), p-value 0.01] maggiori rispetto ai secondi [Tabella 13c].

	Mediana (Range)		Mann-Whitney Test p-value
	SGA	AGA	
Trigliceridi all'ultima DXA (mg/dl)	69.5 (33, 185)	51 (30, 146)	0.01

Tabella 13c: Metabolismo lipidico, SGA vs AGA

Non vi è alcuna differenza statisticamente significativa nemmeno nel confronto tra i due gruppi molecolari [Tabella 13d], non vi sono quindi differenze nel metabolismo lipidico sulla base della genetica.

	Mediana (Range)		Mann-Whitney Test p-value
	UPD7	11p15	
Colesterolo Totale all'ultima DXA (mg/dl)	153 (116, 265)	157 (136, 192)	0.710
Colesterolo HDL all'ultima DXA (mg/dl)	57 (43, 82)	57.5 (44, 83)	0.793
Colesterolo LDL all'ultima DXA (mg/dl)	93 (55, 196)	83 (67, 130)	0.490
Trigliceridi all'ultima DXA (mg/dl)	64 (35, 165)	67 (43, 225)	0.680

Tabella 13d: Metabolismo lipidico, UPD7 vs 11p15

Dal confronto tra UPD7 e 11p15 con SGA e AGA [Tabella 13e], risulta come entrambi i gruppi molecolari, esattamente come il gruppo SRS preso interamente, presentino dei livelli plasmatici medi di trigliceridi più elevati, seppur nella norma, rispetto ai soggetti nati AGA [64 (35, 165) vs 51 (30, 146), p-value 0.010; 11p15 67 (43, 225) vs 51 (30, 146), p-value 0.002] non sussiste invece alcuna differenza significativa rispetto ai soggetti nati SGA.

	Mann-Whitney Test p-value				
	UPD7 vs 11P15	UPD7 vs SGA	11P15 vs SGA	UPD7 vs AGA	11P15 vs AGA
Colesterolo Totale all'ultima DXA (mg/dl)	0.710	0.587	0.296	0.275	0.397
Colesterolo HDL all'ultima DXA (mg/dl)	0.793	0.578	0.935	0.434	0.770
Colesterolo LDL all'ultima DXA (mg/dl)	0.490	0.139	0.347	0.932	0.357
Trigliceridi all'ultima DXA (mg/dl)	0.680	0.826	0.773	0.010	0.002

Tabella 13e: Metabolismo lipidico, UPD7 e 11p15 vs SGA e AGA

Anche per quanto riguarda il metabolismo lipidico troviamo una correlazione con altezza, sia in cm che SDS, e BMI SDS misurati all'ultima DXA [Tabelle 14a-c], oltre che con i dati antropometrici alla nascita [Tabelle 8i-n].

Nei soggetti con SRS, sia presi come intero gruppo che in quelli con mUPD7, non esiste alcuna correlazione significativa. Al contrario, i soggetti con 11p15 LOM presentano una correlazione inversa moderata tra altezza misurata all'ultima DXA e trigliceridi ($r = -0.634$, $p 0.01$).

Nei controlli nati SGA il BMI SDS misurato all'ultima DXA è correlato moderatamente in maniera inversa con il colesterolo HDL ($r = -0.544$, $p 0.001$) ed in maniera diretta con i trigliceridi ($r = 0.529$, $p 0.001$).

Nei controlli nati AGA sussiste una correlazione diretta moderata tra l'altezza in cm misurata all'ultima DXA ed i trigliceridi ($r = 0.352$, $p 0.03$).

Anche per quanto riguarda il metabolismo lipidico, non esiste alcuna relazione tra i livelli plasmatici delle variabili considerate e la terapia con ormone della crescita [Tabella 14d].

	Coefficiente di Correlazione di Pearson (r)				
	SRS	UPD7	11p15	SGA	AGA
Colesterolo Totale	0.262	0.295	0.136	0.084	-0.099
HDLc	0.114	0.072	0.274	0.131	0.113
LDLc	0.146	0.204	0.054	-0.250	-0.234
Trigliceridi	0.286	0.422 (p 0.12)	0.086	0.223	0.352 (p 0.03)

Tabella 14a: Correlazione altezza all'ultima DXA (cm) e metabolismo lipidico

	Coefficiente di Correlazione di Pearson (r)				
	SRS	UPD7	11p15	SGA	AGA
Colesterolo Totale	-0.303 (p 0.10)	-0.389 (p 0.15)	-0.277	-0.102	-0.219
HDLc	-0.176	-0.122	-0.401 (p 0.15)	0.057	-0.192
LDLc	-0.238	-0.402 (p 0.14)	-0.127	-0.257	-0.238
Trigliceridi	-0.229	0.314 (p 0.25)	-0.634 (p 0.01)	0.159	0.252

Tabella 14b: Correlazione altezza all'ultima DXA (SDS) e metabolismo lipidico

	Coefficiente di Correlazione di Pearson (r)				
	SRS	UPD7	11p15	SGA	AGA
Colesterolo Totale	0.113	-0.054	0.356 (p 0.21)	-0.118	-0.091
HDLc	0.231	-0.229	0.518 (p 0.06)	-0.544 (p 0.001)	-0.286
LDLc	-0.084	-0.050	-0.133	0.150	-0.008
Trigliceridi	-0.082	-0.140	-0.116	0.529 (p 0.001)	0.322 (p 0.05)

Tabella 14c: Correlazione BMI all'ultima DXA (SDS) e metabolismo lipidico

	Mann-Whitney Test p-value GH SI vs GH NO		
	SRS	UPD7	11P15
Colesterolo Totale	0.0668	0.5812	0.053
HDLc	0.7449	1	0.897
LDLc	0.2419	0.3913	0.188
Trigliceridi	0.3084	0.5256	0.594

Tabella 14d: Correlazione terapia con rhGH e metabolismo lipidico

3.5 Pubertà ed Età Ossea

Le variabili messe a confronto nei vari gruppi sono state:

- Età di avvio puberale, valutata come comparsa del bottone mammario (stadio B2 di Tanner) nelle femmine e volume testicolare >4 ml nei maschi;
- Età di comparsa del pubarca;
- Età di comparsa del menarca;
- Età in cui si sono riscontrati valori dosabili nel plasma di estradiolo e testosterone;
- Età in cui si sono riscontrati valori dosabili nel plasma di ormone luteinizzante (LH);
- Gap esistente tra età ossea ed età cronologica a 7, 9 ed 11 anni.

Differenze statisticamente significative nell'età di avvio puberale sono state osservate nel confronto tra i soggetti con sindrome di Silver-Russell e i soggetti nati piccoli per l'età gestazionale [Tabella 15a], con un avvio che si verifica mediamente un anno prima nei SRS rispetto agli SGA [(10.0 anni (7.0, 13.0) vs 11.0 anni (9.0, 14.0), p-value 0.017].

	Mediana (Range)		Mann-Whitney Test p-value
	SRS	SGA	
Età dell'avvio puberale (y)	10.0 (7.0, 13.0)	11.0 (9.0, 14.0)	0.017

Tabella 15a: Età dell'avvio puberale, SRS vs SGA

Confrontando i due gruppi molecolari [Tabella 15b], si è poi osservato come non vi siano differenze statisticamente significative nell'età di avvio puberale sulla base della genetica.

	Mediana (Range)		Mann-Whitney Test p-value
	UPD7	11p15	
Età dell'avvio puberale (y)	9.5 (8.0, 11.0)	11.0 (7.0, 13.0)	0.218

Tabella 15b: Età dell'avvio puberale, UPD7 vs 11p15

Tuttavia, i soggetti con mUPD7 vanno incontro ad avvio puberale mediamente 1.5 anni prima rispetto ai soggetti SGA [9.5 anni (8.0, 11.0) vs 11.0 anni (9.0, 14.0), p-value 0.004], mentre nel confronto tra soggetti con 11p15 LOM e SGA non sussistono differenze significative [Tabella 15c].

	Mann-Whitney Test p-value	
	UPD7 vs SGA	11p15 vs SGA
Età dell'avvio puberale (y)	0.004	0.363

Tabella 15c: Età dell'avvio puberale, UPD7 e 11p15 vs SGA

Nel dettaglio, effettuando una distinzione per sesso, appare evidente come le differenze si osservino solo nelle femmine.

Le femmine SRS vanno infatti incontro ad avvio puberale mediamente 2 anni prima rispetto a quelle nate SGA [9.0 anni (7.0, 11.0) vs 11.0 (9.0, 12.0), p-value 0.005] [Tabella 15d].

		Mediana (Range)		Mann-Whitney Test p-value
		SRS	SGA	
Età dell'avvio puberale (y)	Maschi	12.0 (10.0, 13.0)	12.0 (9.0, 14.0)	0.581
	Femmine	9.0 (7.0, 11.0)	11.0 (9.0, 12.0)	0.005

Tabella 15d: Età dell'avvio puberale SRS vs SGA, divisione per sesso

Confrontando i gruppi molecolari con le femmina nate SGA [Tabella 15e], permane la differenza, già riscontrata all'analisi generale, tra UPD7 e SGA, con le prime che raggiungono l'avvio puberale mediamente 2 anni prima [9.0 anni (8.0, 11.0) vs 11.0 anni (9.0, 12.0), p-value 0.036].

Addirittura, si ottiene significatività anche tra 11P15 e SGA, anche in questo caso con le prime che vanno incontro ad avvio puberale mediamente due anni prima rispetto alle seconde [9.0 anni (7.0,10.0) vs 11.0 anni (9.0, 12.0), p-value 0.031], differentemente dall' analisi generale.

		Mediana (Range)			Mann-Whitney Test p-value	
		UPD7	11p15	SGA	UPD7 vs SGA	11p15 vs SGA
Età dell'avvio puberale (y)	Maschi	10.0 (10.0, 10.0)	12.0 (11.0, 13.0)	12.0 (9.0, 14.0)	0.153	0.956
	Femmine	9.0 (8.0, 11.0)	9.0 (7.0, 10.0)	11.0 (9.0, 12.0)	0.036	0.031

Tabella 15e: Età dell'avvio puberale UPD7 e 11p15 vs SGA, divisione per sesso

Come nell'analisi generale, invece, non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nel confronto tra i due gruppi molecolari [Tabella 15f],

non vi è quindi alcuna differenza significativa riguardante l'avvio puberale sulla base della genetica.

		Mediana (Range)		Mann-Whitney Test p-value
		UPD7	11p15	
Età dell'avvio puberale (y)	Maschi	10.0 (10.0, 10.0)	12.0 (11.0, 13.0)	0.147
	Femmine	9.0 (8.0, 11.0)	9.0 (7.0, 10.0)	0.539

Tabella 15f: Età dell'avvio puberale UPD7 vs 11p15, divisione per sesso

In accordo con l'avvio puberale anticipato di circa due anni nelle bambine SRS rispetto ai controlli, anche l'ormone luteinizzante (LH) risulta dosabile mediamente all'incirca un anno e mezzo prima [9.4 y (6.0, 11.3) vs 11.1 y (8.0, 14.0), $p < 0.001$], ma, nonostante ciò, non risulta alcuna differenza statisticamente significativa per quanto riguarda la comparsa di menarca [Tabella 15g].

I soggetti con SRS vanno inoltre incontro a pubarca mediamente due anni prima rispetto ai controlli nati SGA [10.5 y (7.5, 11.5) vs 12.5 y (9.8, 14.6), $p 0.016$], senza alcuna differenza al confronto dei diversi sessa per presenza di un campione ridotto.

	Mediana (Range)		Mann-Whitney Test p-value
	SRS	SGA	
Età pubarca (y)	10.5 (7.5, 11.5)	12.5 (9.8, 14.6)	0.016
Età menarca (y)	11.0 (9.0, 13.5)	11.7 (10.9, 14.1)	0.090
Età estradiolo e testosterone dosabili (y)	9.8 (4.7, 12.3)	12.4 (9.8, 14.7)	<0.001
Età LH dosabile (y)	9.4 (6.0, 11.3)	11.1 (8.0, 14.0)	<0.001

Tabella 15g: Età pubarca, menarca e comparsa di ormoni sessuali dosabili nel plasma, SRS vs SGA

Al confronto tra i due gruppi molecolari non è risultata alcuna differenza statisticamente significativa [Tabella 15h].

	Mediana (Range)		Mann-Whitney Test p-value
	UPD7	11p15	
Età pubarca (y)	9.8 (8.0, 11.0)	11.0 (7.5, 11.5)	0.338
Età menarca (y)	12.3 (11.0, 13.5)	10.8 (9.0, 11.5)	0.171
Età estradiolo e testosterone dosabili (y)	7.0 (4.7, 12.1)	10.1 (8.0, 12.3)	0.273
Età LH dosabile (y)	8.8 (6.0, 9.9)	9.8 (6.6, 11.3)	0.251

Tabella 15h: Età pubarca, menarca e comparsa di ormoni sessuali dosabili nel plasma, UPD7 vs 11p15

Confrontando poi i soggetti con mUPD7 ed i controlli nati SGA, si possono riscontrare le stesse differenze presenti al confronto del gruppo SRS preso come intero; è interessante notare però come nei soggetti con 11p15 LOM compaia una differenza statisticamente significativa anche per l'età di comparsa di menarca, che si verifica mediamente un anno prima rispetto ai controlli [10.8 y (9.0, 11.5) vs 11.7 (10.9, 14.1), p 0.036] [Tabella 15i].

	Mann-Whitney Test p-value	
	UPD7 vs SGA	11P15 vs SGA
Età pubarca (y)	0.038	0.047
Età menarca (y)	1.000	0.036
Età estradiolo e testosterone dosabili (y)	0.005	0.003
Età LH dosabile (y)	0.001	0.019

Tabella 15i: Età pubarca, menarca e comparsa di ormoni sessuali dosabili nel plasma, UPD7 e 11p15 vs SGA

Nei soggetti con 11p15 LOM, l'età di avvio puberale è fortemente correlata in maniera diretta con l'altezza SDS misurata all'ultima DXA ($r = 0.843$, $p = 0.02$) [Tabella 16b]; nei controlli nati SGA troviamo invece una correlazione diretta e moderata con l'altezza in cm misurata all'ultima DXA ($r = 0.663$, $p < 0.001$) [Tabella 16a].

	Coefficiente di Correlazione di Pearson (r)			
	SRS	UPD7	11p15	SGA
Età avvio puberale	0.245	0.044	0.433 (p 0.33)	0.663 (p <0.001)

Tabella 16a: Correlazione altezza ultima DXA (cm) e età di avvio puberale

	Coefficiente di Correlazione di Pearson (r)			
	SRS	UPD7	11p15	SGA
Età avvio puberale	0.094	-0.153	0.843 (p 0.02)	-0.150

Tabella 16b: Correlazione altezza ultima DXA (SDS) e età di avvio puberale

	Coefficiente di Correlazione di Pearson (r)			
	SRS	UPD7	11p15	SGA
Età avvio puberale	0.072	0.118	-0.174	-0.011

Tabella 16c: Correlazione BMI ultima DXA (SDS) e età di avvio puberale

Per quanto riguarda l'età ossea, al confronto SRS vs SGA è risultato come i primi presentino un gap in difetto tra età ossea ed età cronologica inferiore rispetto ai controlli, sia a 7 anni [-1.23 (-3.00, -0.17) vs -1.83 (-4.33, 1.25), p 0.005], che a 9 [-0.67 (-1.75, 1.34) vs -1.29 (-3.00, 1.75), p 0.001], che a 11 [-0.25 (-1.00, 2.42) vs -0.96 (-4.25, 0.25), p 0.001] [Tabella 17a]. È inoltre interessante notare come il gap vada via via riducendosi con l'avanzare dell'età, fino ad una quasi completa normalizzazione all'età cronologica di 11 anni.

	Mediana (Range)		Mann-Whitney Test p-value
	SRS	SGA	
Gap EO-EC 6-7 y	-1.23 (-3.00, -0.17)	-1.83 (-4.33, 1.25)	0.005
Gap EO-EC 8-9-10 y	-0.67 (-1.75, 1.34)	-1.29 (-3.00, 1.75)	0.001
Gap EO-EC 11-12 y	-0.25 (-1.00, 2.42)	-0.96 (-4.25, 0.25)	0.001

Tabella 17a: Gap EO-EC, SRS vs SGA

In particolare, andando a confrontare le singole alterazioni molecolari, è risultato come la differenza significativa nel gap tra età ossea e cronologica a 7 anni esista solo nei soggetti con ipometilazione paterna della regione 11p15, e non nei soggetti con mUPD7, mentre le restanti differenze sussistano in entrambi i gruppi [Tabella 17b].

	Mann-Whitney Test p-value	
	UPD7 vs SGA	11P15 vs SGA
Gap EO-EC 6-7 anni	0.160	0.002
Gap EO-EC 8-9-10 anni	0.012	0.012
Gap EO-EC 11-12 anni	0.018	0.007

Tabella 17b: Gap EO-EC, UPD7 e 11p15 vs SGA

Inoltre, i bambini con disomia uniparentale materna del cromosoma 7 presentano un gap in difetto significativamente maggiore a 7 anni rispetto a quelli con 11p15 LOM [-1.54 (-3.00, -0.75) vs -0.71 (-1.83, -0.17), p 0.042] [Tabella 17c].

	Mediana (Range)		Mann-Whitney Test p-value
	UPD7	11p15	
Gap EO-EC 6-7 anni	-1.54 (-3.00, -0.75)	-0.71 (-1.83, -0.17)	0.042
Gap EO-EC 8-9-10 anni	-0.50 (-1.17, 0.58)	-0.67 (-1.75, 1.34)	0.729
Gap EO-EC 11-12 anni	0.17 (-0.83, 1.17)	-0.25 (-1.00, 2.42)	0.778

Tabella 17c: Gap EO-EC, UPD7 vs 11p15

4 DISCUSSIONE

Nonostante vi siano dati che mostrano come essere nati SGA determini un aumento del rischio di avere una densità minerale ossea del corpo totale (BMD_{TB}) inferiore alla popolazione generale (47) (48), un aumento del rischio di sviluppare insulino-resistenza in seguito ad incremento staturoponderale post-natale (32), e che l'incremento importante improvviso del BMI possa causare un'alterazione della composizione corporea, in particolare una percentuale di massa grassa maggiore e una massa magra (LBM) minore rispetto ai controlli (32), e possa inoltre stimolare l'avvio puberale (60), pochi studi con risultati statisticamente significativi relativi a composizione corporea, metabolismo glucidico e lipidico, e avvio puberale sono stati svolti nei bambini affetti da Sindrome di Silver-Russell, che nella maggior parte dei casi nascono SGA.

Il nostro studio riporta un confronto, relativo alle principali variabili dei campi sopracitati, tra soggetti affetti da SRS e soggetti sani nati piccoli l'età gestazionale (SGA), nonché soggetti sani nati adeguati per l'età gestazionale (AGA), ed un confronto tra le due principali alterazioni molecolari della sindrome, mUPD7 e 11p15 LOM, per osservare se sussistono differenze sulla base della genetica.

Nel nostro studio è risultato come i soggetti affetti da SRS non mostrino alla nascita alcuna differenza significativa nel peso e nella lunghezza rispetto ai controlli sani nati piccoli per l'età gestazionale, tuttavia presentano una circonferenza cranica in termini di SDS media maggiore rispetto ad essi, in linea con una delle caratteristiche principali della sindrome, ossia la macrocrania relativa. Essendo comunque la maggior parte nati SGA, presentano peso e circonferenza cranica medi significativamente inferiori rispetto ai controlli nati adeguati per l'età gestazionale.

All'interno del gruppo dei SRS, i soggetti con 11p15 LOM nascono mediamente più piccoli rispetto a quelli con mUPD7, con lunghezza e peso alla nascita significativamente inferiori. Addirittura, mettendo a confronto le singole alterazioni molecolari con i controlli, è risultato come, se i soggetti con mUPD7 presentino, esattamente come nel confronto a gruppo intero, esclusivamente la circonferenza cranica media superiore rispetto agli SGA, al contrario i soggetti con 11p15 LOM presentano anche peso e lunghezza medi alla nascita inferiori rispetto ai controlli sani nati piccoli per l'età gestazionale. Essere nati con 11p15 LOM (45-60% dei casi (4)) espone quindi, in assenza di terapia, ad una prognosi staturale peggiore rispetto ai soggetti con mUPD7 e a quelli nati sani ma SGA.

È stato osservato inoltre come, nei soggetti SRS, a minore peso alla nascita in grammi, corrisponda una maggiore massa grassa percentuale sia al tronco che del corpo totale, ma, valutando le singole alterazioni molecolari, queste correlazioni tra dati antropometrici alla nascita e composizione corporea non sono state riscontrate; tuttavia, nei soggetti con 11p15 LOM un maggior peso in grammi alla nascita correla fortemente con una maggior glicemia basale, una maggior lunghezza alla nascita SDS correla moderatamente con livelli più elevati di glicemia al minuto 120 dell'OGTT, ed un maggior peso alla nascita SDS corrisponde ad un'età maggiore di avvio puberale, mentre nei soggetti con mUPD7 ad un peso alla nascita SDS ed una lunghezza alla nascita SDS maggiori corrispondono valori plasmatici di colesterolo LDL inferiori.

Andando a valutare la densità minerale ossea, è stato osservato come i soggetti con SRS presentino una BMD_{TB} media inferiore rispetto ai controlli nati SGA, e allo stesso modo sia una BMD_{TB} media inferiore che uno Z-score TBLH medio inferiore

rispetto ai controlli nati AGA, rimanendo comunque mediamente nei limiti della norma. Andando ad analizzare le singole alterazioni molecolari, si è potuto osservare come la differenza nella densità minerale ossea sussista solo nei soggetti con mUPD7. Tuttavia, in uno studio precedentemente condotto da Patti et al (33), veniva evidenziato come nei soggetti adulti affetti da SRS non vi fosse alcuna differenza nella BMD rispetto ai controlli. Effettuando quindi una divisione dei gruppi per età, in minori e maggiori di 18 anni, è risultato come le differenze significative sussistano effettivamente solo nei bambini, che presentano BMD_{TB} in termini di gr/cm^2 media inferiore rispetto ai controlli nati SGA, e allo stesso modo una BMD_{TB} media, sia in termini di gr/cm^2 che in termini di Z-score, inferiore rispetto ai controlli nati AGA, come è inferiore anche lo Z-score lombare L1-L4 medio; in particolare, i bambini con mUPD7 presentano una BMD lombare e del corpo totale in termini di gr/cm^2 media inferiori rispetto ai controlli SGA, così come uno Z-score L1-L4 medio, ed una BMD_{TB} media, sia gr/cm^2 che Z-score, inferiori rispetto ai bambini nati AGA, mentre nei bambini con 11p15 LOM l'unica differenza statisticamente significativa è uno Z-score TBLH medio inferiore rispetto ai controlli nati AGA. Nei soggetti adulti affetti da SRS l'unica differenza significativa riscontrata è stata al confronto delle due alterazioni molecolari, con uno Z-score del corpo totale medio inferiore nei soggetti con mUPD7 rispetto a quelli con 11p15 LOM. Le differenze nella densità minerale ossea che si riscontrano nel periodo infantile, scompaiono quindi con l'avanzare dell'età, esponendo i soggetti affetti da SRS ad un eguale rischio di andare incontro ad osteopenia e fratture patologiche rispetto alla popolazione generale.

È noto come andare incontro a catch-up staturoponderale durante l'infanzia sia un determinante importante per la composizione corporea, ed i soggetti nati SGA e con catch-up staturoponderale presentino una percentuale di massa grassa maggiore ed una massa magra minore rispetto ai controlli nati AGA (32). I nostri pazienti presentano massa grassa al tronco media, sia in grammi che in percentuale, e massa grassa TBLH media maggiore rispetto ai controlli nati AGA, suggerendo come i soggetti con SRS presentino una composizione corporea anomala rispetto alla popolazione generale; non è stata invece osservata alcuna differenza statisticamente significativa riguardante la massa magra, a differenza degli studi condotti in precedenza (33). Non è inoltre stata osservata alcuna differenza significativa tra i SRS ed i controlli nati SGA. Tuttavia, simili alterazioni nella composizione corporea sono state riscontrate al confronto tra controlli nati SGA ed AGA, con i primi che presentano, in accordo con la letteratura, quantità di massa grassa al tronco in grammi più elevate rispetto ai secondi (42).

Andando a valutare le singole alterazioni molecolari, si è notato come le differenze osservate sussistano solo al confronto con i soggetti con ipometilazione di 11p15, e come tra questi ed i controlli nati SGA esista una differenza significativa, al contrario di quanto emerso dall'analisi generale: i primi presentano rapporto massa grassa arti/totale medio maggiore rispetto ai secondi. I soggetti con 11p15 LOM sono quindi soggetti ad aumentato rischio di sviluppare patologie cardiovascolari rispetto ai soggetti SRS che presentano mUPD7, ed alla popolazione generale. Sono inoltre più a rischio di sviluppare insulino-resistenza, data la correlazione esistente tra la quantità di massa grassa e ed una ridotta sensibilità all'azione dell'insulina (43).

È stato inoltre riscontrato come nei soggetti con SRS l'altezza ed il BMI misurati in corrispondenza dell'ultima DXA siano predittori della massa grassa corporea. In particolare, ad una maggior altezza misurata in cm, così come ad un maggior BMI SDS, corrispondono una maggior quantità di grasso al tronco in grammi e percentuale, ed un maggior rapporto massa grassa al tronco/massa grassa totale; al contrario esiste una correlazione inversa tra l'altezza misurata in SDS: tanto maggiori sono le SDS, tanto minore è la quantità di grasso al tronco in grammi e percentuale, ed il rapporto massa grassa al tronco/massa grassa totale. Andando a valutare le singole alterazioni molecolari, si è potuto osservare come nei soggetti con ipometilazione della regione 11p15 l'altezza in cm misurata all'ultima DXA correli positivamente con la massa grassa al tronco in grammi e con il rapporto massa grassa al tronco/massa grassa totale; ugualmente, ad un BMI SDS maggiore corrispondono un quantità di maggiore di grasso al tronco in grammi e percentuale, ed un maggior rapporto massa grassa al tronco/massa grassa totale; nei soggetti con mUPD7 si è potuto osservare come una maggior altezza in cm correli fortemente con una maggior quantità di grasso al tronco in grammi, ed in maniera moderata con un maggior rapporto massa grassa al tronco/massa grassa totale, e come una maggior altezza SDS corrisponda fortemente ad un maggior rapporto massa grassa della gambe/massa grassa totale.

Anche lo stadio puberale è risultato giocare un ruolo importante nella composizione corporea e nella densità minerale ossea. Nel nostro studio è infatti risultato come nei soggetti con SRS, presi come intero gruppo, all'aumentare dello stadio puberale aumentino significativamente la percentuale di massa grassa al tronco ed il rapporto tra massa grassa al tronco e massa grassa totale, nonché densità minerale ossea in

termini di grammi e contenuto minerale osseo a livello lombare, e densità minerale ossea, sia in termini di grammi che di Z-score, e contenuto minerale osseo del corpo totale. Nel dettaglio, i soggetti con mUPD7 hanno mostrato una correlazione diretta tra stadio puberale, BMD e BMC lombare, e BMD_{TB}; nei soggetti con 11p15 LOM all'aumentare dello stadio puberale aumentano anche la percentuale di massa grassa al tronco ed il rapporto tra massa grassa al tronco e massa grassa totale.

L'aumento di peso che si verifica nel primo anno d'età, e l'ambiente metabolico avverso del periodo prenatale, sembrano esporre i soggetti nati piccoli per l'età gestazionale ad un aumentato rischio di sviluppare insulino-resistenza (32).

Il nostro studio ha messo in evidenza come sia i soggetti con SRS che i soggetti nati SGA presentino, rispetto ai controlli nati AGA, insulina basale media e deviazioni standard medie dell'HOMA-IR basale, significativamente superiori, pur sempre rimanendo nella norma. Al confronto tra SRS e SGA, l'unica differenza riscontrata è stata nell'HOMA-IR basale medio, significativamente inferiore nei nostri pazienti rispetto ai controlli, con un valore medio inferiore a 1.9 (1.68), non indicativo quindi di insulino-resistenza; si può dedurre come i soggetti SRS presentino un rischio di sviluppare insulino-resistenza maggiore rispetto ai controlli sani, ma minore rispetto ai controlli sani nati SGA. Andando ad analizzare le singole alterazioni molecolari, si è inoltre osservato come, pur mantenendo le differenze significative riscontrate all'analisi del gruppo intero, i soggetti con 11p15 LOM presentino glicemia basale media, insulinemia basale media e HOMA-IR basale medio, sia in termini assoluti che in SDS, superiori rispetto ai soggetti con mUPD7, con valori medi di glicemia basali ai limiti della norma, e valore medio di HOMA-IR >1.9 ma <2.9, ad indicare un'iniziale insulino-resistenza. Inoltre, se al

confronto del gruppo SRS preso interamente non erano state osservate differenze significative nei valori di glicemia basale, è risultato come i soggetti con mUPD7 presentino una glicemia basale media significativamente inferiore rispetto ai controlli nati SGA ed AGA, al contrario dei soggetti con 11p15 LOM, che presentano glicemia basale superiore rispetto ai controlli nati AGA. Per di più, i soggetti con 11p15 LOM mostrano valori medi di glicemia misurata al minuto 120 del test da tolleranza orale di glucosio superiori rispetto ai soggetti nati SGA, seppur nella norma.

Inoltre, insulina basale media e HOMA-IR basale SDS, sono risultate inferiori nei soggetti con mUPD7 rispetto ai controlli nati SGA, ma maggiori nei soggetti con 11p15 LOM rispetto ai controlli nati AGA.

Data però la presenza nel campione di soggetti adulti, i cui valori avrebbero potuto influire sui risultati ottenuti, si è successivamente deciso di suddividere i vari gruppi di studio in bambini e adulti, con cut-off a 18 anni.

Le differenze riscontrate nel confronto SRS vs AGA sono state mantenute; al confronto tra le due alterazioni molecolari, è risultata un'ulteriore differenza nei valori di glicemia al minuto 120 dell'OGTT, maggiore negli 11p15 LOM rispetto agli mUPD7, mentre è venuta a mancare la differenza riscontrata all'analisi precedente nei valori di HOMA-IR SDS. Al confronto delle singole alterazioni molecolari con i gruppi di controllo, è risultato come nei bambini con mUPD7 confrontati con i bambini nati SGA sia venuta a mancare la differenza nelle SDS dell'HOMA-IR risultata all'analisi precedente, mentre si è aggiunta una differenza nei valori medi di glicemia misurata al minuto 120 dell'OGTT, che è risultata minore nei nostri pazienti; si è aggiunta inoltre una differenza significativa al

confronto con i controlli nati AGA, con valori medi di HOMA-IR SDS maggiori negli mUPD7. Nei bambini con 11p15 LOM sono rimaste le differenze riscontrate nel confronto preliminare con i controlli nati AGA.

All'interno del gruppo SRS sono quindi i soggetti con 11p15 LOM ad avere un rischio maggiore di sviluppare insulino-resistenza, nonché valori di glicemia e insulina basali significativamente superiori rispetto sia ai soggetti con disomia uniparentale del cromosoma 7, sia ai controlli sani.

È noto come il profilo lipidico dei nati SGA risulti essere simile a quello della popolazione generale (44). Il nostro studio ha messo in evidenza come non vi sia alcuna differenza statisticamente significativa nel profilo lipidico dei soggetti con sindrome di Silver-Russell rispetto ai controlli sani nati SGA, mentre vi sia un aumento dei livelli plasmatici medi di trigliceridi rispetto ai nati AGA, rimanendo comunque all'interno dei valori normali (v.n. trigliceridi nella popolazione pediatrica: <90). Anche nei soggetti nati SGA sono stati riscontrati valori significativamente più elevati di trigliceridi rispetto ai controlli nati AGA, seppur sempre nella norma.

Analizzando poi le singole alterazioni molecolari, non è risultata alcuna differenza significativa e quindi si può dedurre come non vi siano differenze nel metabolismo lipidico sulla base della genetica. Inoltre, entrambi i gruppi molecolari, esattamente come il gruppo SRS preso interamente, hanno mostrato dei livelli plasmatici di trigliceridi più elevati, seppur nella norma, rispetto ai soggetti nati AGA.

Nei soggetti con 11p15 LOM esiste per di più una correlazione inversa tra l'altezza SDS misurata all'ultima DXA ed i valori di trigliceridi, più l'altezza è maggiore, minori saranno i livelli plasmatici di trigliceridi.

Livelli più elevati di trigliceridi espongono i soggetti con SRS ad un rischio maggiore di sviluppare problematiche cardiovascolari e pancreatite acuta rispetto alla popolazione generale.

Il rapido incremento di peso e tessuto adiposo viscerale che si verifica nei bambini nei primi anni di vita, soprattutto se nutriti attraverso metodiche invasive quali sondino nasogastrico o gastrostomia, può essere causa di avvio puberale precoce (33). Il nostro studio ha messo in evidenza come i soggetti con SRS, in particolar modo le femmine, vadano incontro ad avvio puberale mediamente 2.0 anni prima rispetto ai controlli nati piccoli per l'età gestazionale, ad un'età media di 9.0 anni, sia per le bambine che presentano disomia uniparentale materna del cromosoma 7, sia per quelle che presentano ipometilazione della regione 11p15; non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa nel confronto tra i due gruppi molecolari, non sussiste quindi alcuna differenza riguardante l'avvio puberale sulla base della genetica. In accordo con l'avvio puberale anticipato di circa due anni, anche l'ormone luteinizzante (LH) è risultato dosabile mediamente all'incirca 1.7 anni prima ma, nonostante ciò, non è risultata alcuna differenza statisticamente significativa per quanto riguarda la comparsa di menarca, se non nelle bambine con 11p15 LOM, in cui il menarca è comparso mediamente 0.9 anni prima rispetto ai controlli; importante da osservare come nei soggetti con 11p15 LOM un maggior peso alla nascita in termini di SDS correli fortemente con una maggiore età di avvio puberale. Anche il pubarca e gli ormoni sessuali hanno fatto la loro comparsa all'incirca 2.0-2.6 anni prima nei nostri pazienti, senza però alcuna differenza significativa al confronto dei diversi sessi per presenza di un campione ridotto.

Dalla letteratura emerge come negli individui affetti da SRS l'età ossea risulti essere ritardata nei primi anni di vita, con però un rapido avanzamento intorno agli 8-9 anni d'età (1). Nel nostro studio è emerso come il gap esistente tra età ossea ed età cronologica vada via via riducendosi con l'avanzare dell'età fino ad una quasi completa normalizzazione all'età cronologica di 11 anni. Inoltre, questo gap in difetto, seppur presente, è risultato minore rispetto a quello esistente nei controlli nati SGA. Tra le due principali alterazioni molecolari è stata riscontrata una differenza significativa nel gap a 7 anni, che è risultato maggiormente in difetto nei soggetti con mUPD7, mentre non è emersa alcuna differenza a 9 ed 11 anni di età, facendo presupporre una maturazione dell'osso più accelerata nei soggetti con mUPD7 rispetto agli 11p15 LOM tra i 7 ed i 9 anni di vita.

5 CONCLUSIONE

Il presente studio aveva come scopo primario ricercare la presenza di eventuali differenze dal punto di vista metabolico, in particolare nell'ambito di composizione corporea, densità minerale ossea, metabolismo glucidico e lipidico, tra i soggetti affetti da SRS ed i soggetti nati SGA. Il confronto è stato poi esteso ai soggetti nati AGA. Si è effettuato poi il confronto delle singole variabili tra le due principali alterazioni molecolari della sindrome, 11p15 LOM e mUPD7, per valutare la presenza di eventuali differenze sulla base dell'anomalia molecolare. Come ulteriore obiettivo dello studio è stato in seguito deciso di comparare età ossea e sviluppo puberale tra i soggetti affetti da SRS, divisi successivamente nelle due alterazioni molecolari ed i soggetti nati SGA.

È risultato come, in accordo con la letteratura, i soggetti affetti da SRS presentassero una composizione corporea anomala, caratterizzata da elevate percentuali di massa grassa totale e massa grassa al tronco; simili risultati sono stati riscontrati anche nei soggetti nati SGA, che mostravano elevati livelli di massa grassa al tronco in grammi confrontati con i controlli AGA. Sia SRS che SGA presentavano poi livelli significativamente più elevati di insulina basale, HOMA-IR SDS e trigliceridi rispetto ai soggetti nati AGA. Inoltre, i pazienti con SRS mostravano maggiori livelli di glucosio al minuto 120 dell'OGTT (in particolare nel gruppo 11p15 LOM), con intolleranza glucidica rilevata in 3 pazienti, e livelli di trigliceridi patologici in 11 pazienti.

I bambini affetti da SRS hanno presentato poi comparsa di pubarca in età minore rispetto ai controlli nati SGA, all'incirca due anni prima, con ormoni sessuali rilevabili nel plasma due anni e mezzo prima.

Le bambine SRS sono soggette ad avvio puberale precoce rispetto alle bambine nate SGA, con comparsa di bottone mammario che si verifica generalmente 2 anni prima nelle SRS, pur sempre rimanendo nei limiti della norma e non configurando un quadro di pubertà precoce, senza differenze tra i due gruppi molecolari.

Inoltre, nelle bambine con 11p15 LOM si è verificata comparsa di menarca circa un anno prima rispetto ai controlli ed è interessante notare come in questi soggetti l'avvio puberale sia fortemente correlato al peso alla nascita in SD.

Date le problematiche metaboliche a cui potrebbero andare incontro i soggetti con SRS e nati SGA, che sembrano essere correlate al catch-up growth che avviene nei primi anni di vita, è quindi di fondamentale importanza proseguire il follow-up endocrinologico con valutazione ossea, glucidica e lipidica anche nell'età adulta.

I bambini con SRS, in particolar modo le femmine, necessitano di un attento monitoraggio alla ricerca di segni di avvio puberale precoce; deve poi essere tenuto in conto che i bambini SRS possono avere ipoplasia testicolare, per cui nei maschi bisogna prestare attenzione agli ormoni sessuali e ad altri segni di sviluppo puberale.

Infine, sono necessari ulteriori dati per spiegare il potenziale ruolo dell'epigenetica nel profilo metabolico e nell'assetto puberale dei soggetti affetti da questa sindrome.

6 BIBLIOGRAFIA

1. Wakeling E, Brioude F, Netchine I, Maghnie M, et al. Diagnosis and management of Silver–Russell syndrome: first international consensus statement. *Nature Reviews Endocrinology*. 2017; 13: 105–124.
2. Wakeling E. Silver–Russell syndrome. *Arch. Dis. Child*. 2011; 96: 1156–1161.
3. OMIM. [Online]. Available from: <https://www.omim.org/entry/180860>.
4. Patti G, Di Iorgi N, Napoli F, Maghnie M. An update on the Silver-Russell syndrome after the first international consensus. *Medico E Bambino*. 2018; 37: 85-91.
5. Russell A. A syndrome of intra-uterine dwarfism recognizable at birth with cranio-facial dysostosis, disproportionately short arms, and other anomalies (5 examples).. *Proc. R. Soc. Med*. 1954; 47: 1040-1044.
6. Toutain A. Silver-Russell Syndrome. [Online].; 2007. Available from: [www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=584&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Silver-Russellsyndrome&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Silver-Russell-syndrome&title=Silver-Russell](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=584&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Silver-Russellsyndrome&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Silver-Russell-syndrome&title=Silver-Russell).
7. Begemann M, et al. Clinical significance of copy number variations in the 11p15.5 imprinting control regions: new cases and review of the literature. *J. Med. Genet*. 2012; 49: 547–553.
8. Saal HM, Harbison MD, Netchine I. Silver-Russell Syndrome.. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®*. 2002 Nov 2 [Updated 2019 Oct 21]..
9. Hodge N, Evans CA, Simmons KE, Fadavi S, Viana G. Occlusal characteristics of individuals with growth hormone deficiency, idiopathic short stature, and Russell–Silver syndrome. *J. Dent. Child. (Chic.)*. 2015; 82: 135–140.
10. Bruce S, Hannala-Jouppi K, Peltonen J, Kere J, Lipsanen-Nyman M. Clinically distinct epigenetic subgroups in Silver-Russell syndrome: the degree of H19 hypomethylation associates with phenotype severity and genital and skeletal anomalies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 579-583.
11. Azzi S, Salem J, Thibaud N, et al. A prospective study validating a clinical scoring system and demonstrating phenotypical-genotypical correlations in Silver-Russell syndrome. *J Med Genet*.. 2015; 52(7): 446-453.
12. Renes JS, Willemsen RH, Wagner A, Finken MJ, Hokken-Koelega AC. Bloom syndrome in short children born small for gestational age: a challenging diagnosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2013; 98: 3932–3938.

13. Smeets CC, Zandwijken GR, Renes JS, Hokken-Koelega AC. Long-term results of GH treatment in SilverRussell syndrome (SRS): do they benefit the same as non-SRS short-SGA? *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101: 2105–2112.
14. Binder G, Liebl M, Woelfle J, Eggerman T, Blumenstock G, Schweizer. Adult height and epigenotype in children with Silver–Russell syndrome treated with GH. *Horm. Res. Paediatr.* 2013; 80: 193-200.
15. Clayton P, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 804-810.
16. Rizzo V, Traggiai C, Stanhope R. Growth hormone treatment does not alter lower limb asymmetry in children with Russell-Silver syndrome. *Horm Res.* 2001; 56: 114–116.
17. Dufourg M, Perin L, Houang M, Netchine I, et al. Silver Russell syndrome: a cause of partial IGF1 resistance? *Horm. Res. Paediatr.* 2015; 84: 235.
18. Marsaud C, Rossignol S, Tounian P, Netchine I, Dubern B. Prevalence and management of gastrointestinal manifestations in Silver-Russell syndrome. *Arch Dis Child.* 2015; 100: 353–358.
19. Ezzahir N, Alberti C, Deghmoun S, Zaccaria I, et al.. Time course of catch-up in adiposity influences adult anthropometry in individuals who were born small for gestational age. *Pediatr. Res.* 2005; 58: 243-247.
20. Lemoine A, Harbison MD, Salem J, Tounian P, Netchine I. Effect of Cyproheptadine on Weight and Growth Velocity in Children With Silver-Russell Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 66: 306–311.
21. Wakeling EL, et al. Epigenotype–phenotype correlations in Silver–Russell syndrome.. *J. Med. Genet.* 2010; 47: 760–768.
22. Azcona C, Stanhope R. Hypoglycaemia and Russell-Silver Syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005; 18(7): 663-670.
23. Boonstra VH, Arends NJ, Stijnen T, Blum WF, Akkerman O, Hokken-Koelega AC. Food intake of children with short stature born small for gestational age before and during a randomized GH trial. *Horm Res.* 2006; 65(1): 23-30.
24. Giabicani E, Boule M, Galliani E, Netchine I. Sleep apneas in Silver Russell syndrome: a constant finding. *Horm Res Paediatr.* 2015; 84(Suppl. 1): 262.
25. Netchine I, et al. 11p15 imprinting center region 1 loss of methylation is a common and specific cause of typical Russell–Silver syndrome: clinical scoring system and

- epigenetic-phenotypic correlations.. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 3148-3154.
26. Patti G, De Mori L, Tortora D, et al.. Cognitive Profiles and Brain Volume Are Affected in Patients with Silver-Russell Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(4): 1478-1488.
 27. Abraham MB, Carpenter K, Baynam GS, Mackay DJ, Price G, Choong CS. Report and review of described associations of Mayer–Rokitansky–Kuster–Hauser syndrome and Silver–Russell syndrome.. *J. Paediatr. Child Health.* 2015; 51: 555–560.
 28. Leunissen RW, Kerkhof GF, Stijnen T, HokkenKoelega A. Timing and tempo of first-year rapid growth in relation to cardiovascular and metabolic risk profile in early adulthood. *JAMA.* 2009; 301: 2234–2242.
 29. Leunissen RW, Kerkhof GF, Stijnen T, Hokken-Koelega AC. Effect of birth size and catch-up growth on adult blood pressure and carotid intima-media thickness. *Horm. Res. Paediatr.* 2012; 77: 394–401.
 30. Brioude F, et al. CDKN1C mutation affecting the PCNA-binding domain as a cause of familial Russell Silver syndrome. *J. Med. Genet.* 2013; 50: 823-830.
 31. Begemann M, et al. Paternally inherited IGF2 mutation and growth restriction. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 349-356.
 32. Mericq V, Martinez-Aguayo A, Uauy R, Iniguez G, Van der Steen M, Hokken-Koelega A. Long-term metabolic risk among children born premature or small for gestational age. *Nat Rev Endocrinol.* 2017; 13(1): 50–62.
 33. Patti G, Di Iorgi N, Maghnie M, et al. Clinical Manifestations and Metabolic Outcomes of Seven Adults With Silver-Russell Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103(6): 2225-2233.
 34. Searle C, Johnson D. Russel-Silver syndrome: a historical note and comment on an older adult. *Am J Med Genet A.* 2016; 170A(2): 466–470.
 35. Takenouchi T, Awazu M, Eggermann T, Kosaki K. Adult phenotype of Russell-Silver syndrome: a molecular support for Barker Brenner’s theory. *Congenit Anom (Kyoto).* 2015; 55(3): 167–169.
 36. Lokulo-Sodipe O, Ballard L, Child J, et al.. Phenotype of genetically confirmed Silver-Russell syndrome beyond childhood. *J Med Genet.* 2020.
 37. Smeets CC, Renes JS, van der Steen M, Hokken-Koelega AC. Metabolic Health and Long-Term Safety of Growth Hormone Treatment in Silver-Russell Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(3): 983-991.

38. Bazaes RA, Salazar TE, Pittaluga E, et al. Glucose and lipid metabolism in small for gestational age infants at 48 hours of age. *Pediatrics*. 2003; 111: 804–809.
39. Iñiguez G, Ong K, Bazaes R, et al. Longitudinal changes in insulin-like growth factor-I, insulin sensitivity, and secretion from birth to age three years in small-for-gestational-age children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 4645–4649.
40. de Zegher F, Ong K, van Helvoirt M, Mohn A, Woods K, Dunger D. High-dose growth hormone (GH) treatment in non-GH-deficient children born small for gestational age induces growth responses related to pretreatment GH secretion and associated with a reversible decrease in insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 148–151.
41. Bazaes RA, Alegría A, Pittaluga E, Avila A, Iñiguez G, Mericq V. Determinants of insulin sensitivity and secretion in very-low-birth-weight children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 1267–1272.
42. Leunissen RW, Stijnen T, Hokken-Koelega AC. Influence of birth size on body composition in early adulthood: the programming factors for growth and metabolism (PROGRAM)-study. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2009; 70: 245–251.
43. Leunissen RW, Oosterbeek P, Hol LK, Hellingman AA, Stijnen T, Hokken-Koelega AC. Fat mass accumulation during childhood determines insulin sensitivity in early adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(2): 445–451.
44. Chiavaroli V, et al.. Progression of cardio-metabolic risk factors in subjects born small and large for gestational age. *PLoS ONE*. 2014; 9.
45. Boguszewski M, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Spontaneous 24-hour growth hormone profiles in prepubertal small for gestational age children.. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80(9): 2599–2606.
46. Wang J, Zhou J, Cheng CM, Kopchick JJ, Bondy CA. Evidence supporting dual, IGF-I-independent and IGF-I-dependent, roles for GH in promoting longitudinal bone growth. *J Endocrinol.* 2004; 180(2): 247–255.
47. Cooper C, Westlake S, Harvey N, et al. Review: developmental origins of osteoporotic fracture. *Osteoporos Int.* 2006; 17: 337–347.
48. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, et al. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Bone density at various sites for prediction of hip fractures.. *Lancet.* 1993; 341(8837): 72–75.
49. Smeets CCJ, van der Steen M, Renes JS, Hokken-Koelega ACS. Bone Mineral Density After Cessation of GH Treatment in Young Adults Born SGA: A 5-Year Longitudinal Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(9): 3508–3516.
50. Arends NJT, Boonstra VH, Mulder PGH, et al.. GH treatment and its effect on bone mineral density, bone maturation and growth in short children born small for

gestational age: 3-year results of a randomized, controlled GH trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003; 59(6): 779–787.

51. Willemssen RH, Arends NJ, Bakker-van Waarde WM, et al.. Long-term effects of growth hormone (GH) treatment on body composition and bone mineral density in short children born small-for-gestational-age: six-year follow-up of a randomized controlled GH trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*.. 2007; 67(4): 485–492.
52. Mukherjee A, Murray RD, Shalet SM. Impact of growth hormone status on body composition and the skeleton. *Horm. Res.* 2004; 62 (Suppl. 3): 35–41.
53. Willemssen RH, Willemssen SP, Hokken-Koelega AC. Longitudinal changes in insulin sensitivity and body composition of small-for-gestational-age adolescents after cessation of growth hormone treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 3449–3454.
54. Chatelain P, Crabbe R, Saunders H, von Holtey M. Changes in insulin sensitivity and glucose metabolism during therapy with recombinant human growth hormone in short children born small for gestational age show a negative correlation with baseline measurements. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2008; 21: 329–338.
55. Van Dijk M, Bannink E, Van Pareren YK, Mulder PG, Hokken-Koelega AC. Risk factors for diabetes mellitus type 2 and metabolic syndrome are comparable for previously growth hormone-treated young adults born small for gestational age (SGA) and untreated short SGA controls. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 160–165.
56. Verkauskiene R, Petraitiene I, Albertsson Wikland K. Puberty in children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr.* 2013; 80(2): 69-77.
57. Binder G, Schweizer R, Blumenstock G, Ferrand N. Adrenarche in Silver-Russell Syndrome: Timing and Consequences. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102: 4100–4108.
58. Baquedano MS, Berensztein E, Saraco N, Dorn GV, et al. Expression of the IGF system in human adrenal tissues from early infancy to late puberty: implications for the development of adrenarche. *Pediatr Res.* 2005; 58(3)(451–458).
59. Van der Steen M, Lem AJ, Van der Kaay DC, Hokken-Koelega AC. Puberty and Pubertal Growth in GH-treated SGA Children: Effects of 2 Years of GnRH α Versus No GnRH α . *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101: 2005-2012.
60. Hvidt JJ, Brix N, Ernst A, Lauridsen LLB, Ramlau-Hansen CH. Size at birth, infant growth, and age at pubertal development in boys and girls. *Clin Epidemiol.* 2019; 11: 873–883.
61. Ong KK, Potau N, Petry CJ, Jones R, Ness AR, et al. Opposing influences of prenatal and postnatal weight gain on adrenarche in normal boys and girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 2647-2651.

62. Neville KA, Walker JL. Precocious pubarche is associated with SGA, prematurity, weight gain, and obesity. *Arch Dis Child*. 2005; 90: 258–261.
63. Lazar L, Pollak U, Kalter-Leibovici O, Pertzalan A, Phillip M. Pubertal course of persistently short children born small for gestational age (SGA) compared with idiopathic short children born appropriate for gestational age (AGA). *Eur J Endocrinol*. 2003; 149(5)(425-432).
64. Shim YS, Park HK, Yang S, et al. Age at menarche and adult height in girls born small for gestational age. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2013; 18: 76-80.
65. Persson I, Ahlsson F, Ewald U, et al. Influence of Perinatal Factors on the Onset of Puberty in Boys and Girls: Implications for Interpretation of Link with Risk of Long Term Diseases. *Am J Epidemiol*. 1999; 150(747-755).
66. Darendeliler F. IUGR: Genetic influences, metabolic problems, environmental associations/triggers, current and future management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*.. 2019; 33.
67. Boonstra V, van Pareren Y, Mulder P, Hokken-Koelega A. Puberty in growth hormone-treated children born small for gestational age (SGA). *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(12)(5753-5758.).
68. Lem AJ, van der Kaay DC, de Ridder MA, Bakker-van Waarde WM, et al. Adult height in short children born SGA treated with growth hormone and gonadotropin releasing hormone analog: results of a randomized, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: 4096-4105.
69. Ghirri P, Bartoli A. Il neonato nato piccolo per l'età gestazionale (SGA). *Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescenza Vol.8 – n. 3- (Suppl. 1) 2010*. 2010; 8(3): Suppl. 1.
70. Emmanuel M, Bokor BR. Tanner Stages.. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls. 2020.
71. Diabete.net. [Online]. Available from: <http://www.diabete.net/lemoglobina-glicata/per-il-medico/speciali/emoglobina-glicata/17964/>.
72. Matthews R, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28: 412-419.
73. Bazzocchi A, Ponti F, Albisinni U, Battista G, Guglielmi G. DXA: Technical aspects and application. *Eur J Radiology*. 2016; 85 (8): 1481-1492.
74. Yamaguchi KT, Salem JB, Myung KS, Romero AN, Skaggs DL. Spinal deformity in Russell–Silver syndrome. *Spine Deform*. 2015; 3: 95-97.

75. Goldman V, McCoy TH, Harbison MD, Fragomen AT, Rozbruch SR. Limb lengthening in children with RussellSilver syndrome: a comparison to other etiologies. *J Child Orthop*. 2013; 7: 151-156.
76. Goedegebuure WJ, Smeets CCJ, Renes JS, de Rijke YB, Hokken-Koelega ACS. Gonadal function and pubertal development in patients with Silver-Russell syndrome. *Hum Reprod*. 2018; 33(11): 2122-2130.

7 RINGRAZIAMENTI

Vorrei dedicare qualche riga a tutti coloro che mi sono stati vicini in questo percorso di crescita personale e professionale.

Al Chiarissimo Professor Mohamad Maghnie, per la fiducia accordatami accettando il ruolo di mio Relatore e per avermi permesso di frequentare assiduamente il Day Hospital Auxo-endocrinologico dove ho potuto comprendere appieno la mia passione per questo lavoro.

Alla mia Correlatrice, la Dottoressa Giuseppa Patti, per aver deciso di accogliermi sotto la sua ala facendomi diventare la sua prima tesista, ed essermi stata accanto durante tutto questo percorso.

A tutti gli specializzandi del Day Hospital Auxo-endocrinologico, per avermi accolta tra di loro e aver ampliato le mie conoscenze; ringrazio in particolar modo Federica Malerba, Maurizio Schiavone, Emilio Casalini e Hanan Thiabat, per avermi aiutato nella raccolta dei dati necessari per completare questo lavoro.

Tra tutte le persone che vivono la mia quotidianità, il ringraziamento più importante va a mia mamma, che ha condiviso tutte le nottate, le ansie e le gioie di questo percorso, come se le stesse vivendo in prima persona, senza mai smettere di credere in me per un solo secondo. La mia roccia da sempre e per sempre. Questa tesi la dedico a te.

Ringrazio Stefano, che mi è sempre stato accanto, nonostante i mille cambi d'umore e le paranoie le ore (i giorni) prima di un esame, quando ogni "Stai tranquilla, sei brava, le cose le sai" è fondamentale (se poi mi porta i cannoncini è ancora meglio).

Tutto quello che potrei scrivere risulterebbe banale, ma sai benissimo quanto tu sia importante per me. Grazie ora e sempre.

Ad Alessandra, la mia compagna di avventure (e sventure) in questi ultimi anni, con cui ho condiviso tutto, dalle lezioni, alle “fantastiche” 12 ore in sala parto, ai pomeriggi al mare o passati a guardare un film. Hai reso questo percorso meno pesante, con qualche battuta e (tante) caramelle. Non so come avrei fatto senza di te, ho trovato non solo una compagna di banco ma un’amica per la vita.

Alle mie coinquiline, Aurora e Rossella, che mi hanno fatto apprezzare la vita da fuorisede tra pettegolezzi, serie tv e programmi trash. La distanza potrà separarci ma rimarrete per sempre un pezzo del mio cuore.

L’ultimo ringraziamento, ma non per questo meno importante, va ai miei amici di sempre, valvola di sfogo in questi lunghi anni, senza i quali sarebbe stato sicuramente più difficile.

A tutte le persone che hanno contribuito a rendermi ciò che sono, grazie.